

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-073357

(43)Date of publication of application : 12.03.2003

(51)Int.Cl.

C07D213/75  
A61K 31/437  
A61K 31/4409  
A61K 31/4427  
A61K 31/4436  
A61K 31/444  
A61K 31/4725  
A61K 31/5025  
A61K 31/538  
A61P 1/00  
A61P 9/00  
A61P 9/04  
A61P 9/08  
A61P 9/10  
A61P 9/12  
A61P 11/00  
A61P 11/06  
A61P 15/00  
A61P 15/06  
A61P 15/10  
A61P 19/08  
A61P 25/00  
A61P 25/28  
A61P 27/02  
A61P 27/06  
A61P 29/00  
A61P 31/18  
A61P 35/00  
A61P 35/04  
A61P 37/06  
A61P 43/00  
C07D403/12  
C07D405/12  
C07D409/12  
C07D471/04  
C07D487/04  
C07D495/04  
G01N 33/50

(21)Application number : 2001-266055

(71)Applicant : MITSUBISHI PHARMA CORP

(22)Date of filing : 03.09.2001

(72)Inventor : UEHATA MASAYOSHI  
TAKANASHI SHINICHI  
HAMAGUCHI SEISHI

(54) Rho KINASE INHIBITOR COMPRISING AMIDE COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a therapeutic agent having markedly and selectively Rho kinase-inhibitory activity, free from any problematic toxicity, having favorable oral absorbability and pharmacokinetics (medicinal absorption, distribution, metabolism and

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

excretion) and good physical properties (e.g. stability) in terms of compound, and useful for various diseases involving Rho kinase.

SOLUTION: The objective Rho kinase inhibitor comprises an amide compound of the general formula (I) [where, Ra is a (substituted) nitrogen-containing heterocyclic ring; Rb is H or the like; and Rc is an aryl bearing 1-5 substituent(s) being the same or different, or the like]. An isomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof is an option of the inhibitor.

---

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2003-73357  
(P2003-73357A)

(43) 公開日 平成15年3月12日 (2003.3.12)

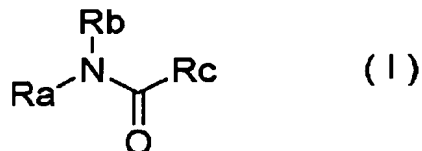
(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 213/75		C 0 7 D 213/75	2 G 0 4 5
A 6 1 K 31/437		A 6 1 K 31/437	4 C 0 5 0
31/4409		31/4409	4 C 0 5 5
31/4427		31/4427	4 C 0 6 3
31/4436		31/4436	4 C 0 6 5
審査請求 未請求 請求項の数39 O L (全 68 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2001-266055(P2001-266055)	(71) 出願人	000006725 三菱ウェルファーマ株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22) 出願日	平成13年9月3日 (2001.9.3)	(72) 発明者	上畑 雅義 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 ウェルファイド株式会社創業研究所内
		(72) 発明者	高梨 真一 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェルファイド株式会社創業研究所内
		(72) 発明者	浜口 晴司 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェルファイド株式会社創業研究所内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アミド化合物を含有するRhoキナーゼ阻害剤

## (57) 【要約】

【課題】顕著で選択的なRhoキナーゼ阻害作用を示し、問題となる毒性もなく、経口吸収や薬物動態（薬剤の吸収、分布、代謝、排泄等）も良好で、化合物的に物性（安定性等）も良好であり、Rhoキナーゼが関与する種々の疾患に対する治療薬を提供する。

【解決手段】一般式 (I)

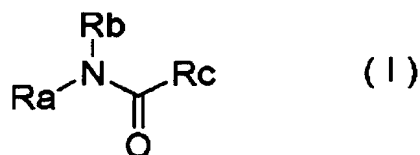


(式中、Raは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、Rbは水素等を示し、Rcは同一または異なる1～5個の置換基を有するアリール等を示す。)により表されるアミド化合物、その異性体またはそれらの医薬上許容される塩。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】一般式 (I)

## 【化1】



(式中、Raは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。Rbは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキル、またはモノまたはジアルキルアミノアルキルを示す。Rcは下記(1)～(8)のいずれかの基を示す。

(1) アリール、

(2) 下記(i)から選ばれる同一または異なる1～5個の置換基を有するアリールまたはテトラヒドロナフチル、

置換基(i): アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキルスルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルアミノ、アミノアルコキシ、モノまたはジアルキルアミノアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、スルファモイル、アジド、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ

(3) 置換基としてアミノまたはアミノアルキル基を有するナフチルまたはテトラヒドロナフチル、

(4) 置換基を有していてもよいテトラヒドロイソキノリル、

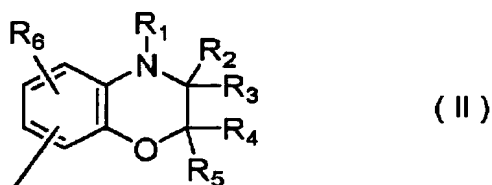
(5) 置換基を有していてもよいジヒドロベンゾフリル、

(6) 置換基を有していてもよい芳香族複素環基、

(7) 置換基を有していてもよい縮合芳香族複素環基、

(8) 式(II)

## 【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は同一または異なって、水素またはアルキルを示し、あるいはR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はオキソを形成してもよい。R<sup>6</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノまたはアルキルチオを示す。)により表される基)により表されるアミド化合物、その異

性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するRhokinase阻害剤。

【請求項2】 Raが置換基を有していてもよい1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルである一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する請求項1記載のRhokinase阻害剤。

【請求項3】 Raが置換基を有していてもよい1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルである一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する請求項1記載のRhokinase阻害剤。

【請求項4】 Raが置換基を有していてもよいピリジン-4-イルである一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する請求項1記載のRhokinase阻害剤。

【請求項5】 Raが置換基を有していてもよい1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルである一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する請求項1記載のRhokinase阻害剤。

【請求項6】 Raが置換基を有していてもよい1H-2,3-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルである一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する請求項1記載のRhokinase阻害剤。

【請求項7】 Rbが水素である一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する請求項1記載のRhokinase阻害剤。

【請求項8】 Rcがオルト位に置換基を有するフェニルである一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する請求項1記載のRhokinase阻害剤。

【請求項9】 Rcがオルト位にハロゲンを有するフェニルである一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する請求項1記載のRhokinase阻害剤。

【請求項10】 一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する高血圧症治療薬。

【請求項11】 一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する狭心症治療薬。

【請求項12】 一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する脳血管攣縮抑制薬。

【請求項13】 一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和

物を含有する喘息治療薬。

【請求項14】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する末梢循環障害治療薬。

【請求項15】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する動脈硬化症治療薬。

【請求項16】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する抗がん薬。

【請求項17】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する抗炎症薬。

【請求項18】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する免疫抑制薬。

【請求項19】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する自己免疫疾患治療薬。

【請求項20】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する抗AIDS薬。

【請求項21】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する骨粗しょう症治療薬。

【請求項22】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する網膜症治療薬。

【請求項23】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する脳機能改善薬。

【請求項24】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する早産予防薬。

【請求項25】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する避妊薬。

【請求項26】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する消化管感染予防薬。

【請求項27】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する勃起不全治療薬。

【請求項28】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する緑内障治療薬。

【請求項29】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するがん転移抑制薬。

【請求項30】一般式(I)のアミド化合物、その異性

体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する血管新生抑制薬。

【請求項31】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する抗肺高血圧薬。

【請求項32】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する血管狭窄抑制薬。

【請求項33】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する鎮痛薬。

【請求項34】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する神経軸索再生薬。

【請求項35】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する各種臓器の線維化抑制薬。

【請求項36】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する虚血再灌流障害予防・治療薬。

【請求項37】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する疼痛過敏症治療薬。

【請求項38】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するRhキナーゼ阻害活性を有する試薬。

【請求項39】一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するRhキナーゼに起因する疾患の診断薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アミド化合物を含有するRhキナーゼ阻害剤に関する。本発明のRhキナーゼ阻害剤は種々の疾患の治療薬、診断薬または試薬として使用することができる。

【0002】

【従来の技術】1981年のRasの発見以来、Rasに類似した低分子量GTP結合蛋白質(低分子量G蛋白質)が数多く見出され、その多くの生理機能が研究されている。これらの低分子量G蛋白質はサブユニット構造を有さない分子量2~3万の蛋白質で、これらはすべてGDPとGTPを特異的に結合し、また、結合したGTPを加水分解するGTPase活性を有している(Hall A.、Science、249、635-640、1990; Bourne, H. Rら、Nature、349、117-127、1991)。現在、この低分子量G蛋白質をコードする遺伝子は酵母から哺乳動物に至るまで50種以上のメンバーが見出されており、スーパーファミリーを形成している。これらの低分子量G蛋白質はそのアミノ酸配列の類似性からRas、Rh

o、Rab、Arf、その他の5つのグループに大別することができる。このうちRhoはその遺伝子がアメフラシ神経筋よりcDNAの形で単離され、Rasと約35%の相同性を示すポリペプチドをコードすることからRho (Ras homologue) と名づけられたものである (Madaule, P., *Cell*, 41, 31-40, 1985)。Rhoはボツリヌス毒素の一つであるC3酵素およびブドウ球菌毒素EDINにより特異的にADPリボシル化を受け不活性化される (Narumiya, S. および Morii, S., *Cell*, 5, 9-19, 1993; Sekine, A. ら, *J. Biol. Chem.* 264, 8602-8605)。そこで、このC3酵素およびEDINを用いて、Rhoの細胞機能への関与が種々検討された。

【0003】例えば、ミオシン軽鎖 (MLC) キナーゼによるリン酸化がアクチン・ミオシン相互作用を可能とし平滑筋収縮を開始させると考えられているが、MLCを脱リン酸化する平滑筋ミオシンホスファターゼの構造が明らかにされ (Shimizu, H. ら, *J. Biol. Chem.* 269, 30407-30411)、ミオシンホスファターゼもMLCキナーゼと同様に細胞内情報伝達機構によりその活性が調節を受けており、これにRhoが関与していることが明らかになりつつある。さらに、平滑筋スキンドファイバー標本においてGTPの結合した活性型RhoがCa依存性収縮を増強することが示され (Hirata, K., *J. Biol. Chem.* 67, 8719-8722, 1992)、平滑筋収縮におけるCa感受性の増大は、Rhoを介するミオシンホスファターゼ活性の抑制によることが示唆されている。また、Swiss 3T3細胞および3Y1細胞においてRho依存的にチロシンリン酸化の亢進 (Kumagai, N. ら, *J. Biol. Chem.* 270, 8466-8473, 1993) や多種類のセリン/スレオニンキナーゼの活性化 (Kumagai, N. ら, *FEBS Lett.* 366, 11-16, 1995) が認められた。このことから、Rhoを介する情報伝達経路において、Rhoの下流に複数の蛋白質リン酸化酵素の存在が示唆され、Rhoからのシグナルを伝達する蛋白質の一つとして、Rhoの活性化に伴い活性化されるセリン/スレオニンキナーゼ (Rhoキナーゼ)、例えば、ROCK (Leung, T. ら, *J. Biol. Chem.* 270, 29051-29054, 1995) [別名 Rho-kinase、ROCK-II] やp160ROCK (Ishizaki, T. ら, *EMBO J.* 15, 1885-1893, 1996) [別名 ROCK $\beta$ 、ROCK-I] が報告されている。

【0004】さらに、このRhoキナーゼが直接ミオシンホスファターゼをリン酸化し、その活性を抑制することが報告されている (Kimura, K. ら, *Science*, 273, 245-248, 1996)。そして、近年、ある種のアミド化合物がこのRhoキナーゼの選択的な阻害薬であることが発見され (Uehata, M. ら, *Nature*, 389, 990-994, 1997, WO98/06433号)、さらに、Rhoキナーゼ阻害剤としてある種のイソキノリンスルホンアミド誘導体 (WO98/06433号) およびイソキノリン誘導体 (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1) Suppl. R219 1998年11) が見出されている。また、最近Rhoキナーゼ阻害剤としてエタクリン酸、4-[2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) アクリロイル] 桂皮酸等のある種のビニルベンゼン誘導体や桂皮酸誘導体が報告されている (WO00/57914号、特開2000-44513号)。特に、上記のRhoキナーゼ選択的阻害薬の一つである (+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン (WO98/06433号) を用いたRho-Rhoキナーゼを介したシグナル伝達の様々な生理機能の解明がなされている。例えばRhoキナーゼの選択的な阻害薬がRhoやLPA (lysophosphatidic acid) 刺激によるストレスファイバーと細胞接着斑の形成を阻害することや、平滑筋におけるカルシウム感受性亢進に基づく収縮の抑制活性を有することが明らかとなった (Uehata, M. ら, *Nature*, 389, 990-994, 1997)。

【0005】その他にもこの阻害薬が神経細胞由来の培養細胞、NIE-115細胞におけるLPAによる神経突起退縮の抑制作用 (Hirose, M. ら, *J. Cell Biol.* 141, 1625-1636, 1998)、1型Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交換体の活性化の抑制作用 (Tomimaga, T. ら, *EMBO J.* 17, 4712-4722, 1998) といった様々な細胞機能に関連していることが報告されている。またラットの腹大肝癌 (AH細胞) の同種ラット単層上皮細胞層への浸潤モデルにおいてROCK/Rhoキナーゼの特異的阻害剤がAH細胞の浸潤を濃度依存的に抑制することが報告され (Itoh, K. ら, *Nature Med.* 5, 221-225, 1999)、Rho-Rhoキナーゼを介する細胞の運動能の亢進が癌細胞の浸潤、転移に重要であるということが判明した。さらに癌細胞の悪性化にはRho-Rhoキナーゼを介する形質転換が重要であることも報告された (Sahai, E. ら, *Curr. Biol.* 9, 136-145, 1999)。

そして、Rho-Rhoキナーゼを介するシグナル伝達は、平滑筋収縮、細胞運動、細胞接着、細胞の形態変化、細胞増殖などの多彩な細胞現象に関与していると考えられており、Rho-Rhoキナーゼの機能を遮断する薬物は平滑筋収縮に関与している高血圧症、肺高血圧



症、狭心症、脳血管攣縮、喘息、末梢循環障害、緑内障、勃起不全など、細胞運動が関与している癌の浸潤・転移、血管狭窄、動脈硬化、網膜症、免疫応答、線維症、虚血再灌流障害など、細胞接着が関与している癌の転移、炎症、自己免疫疾患、AIDS、虚血再灌流障害など、細胞の形態変化が関与している脳機能障害、骨粗鬆症（骨形成・吸収）など、細胞増殖が関与している癌、動脈硬化、虚血再灌流障害などの疾患に対する治療薬になり得る可能性がある。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】Rhokinaseの特異的阻害剤は種々の疾患に対する治療薬となり得るものであり、さらに優れたRhokinase阻害剤の創製が望まれている。本発明の目的は、Rhokinase阻害剤の関与するこれらの疾患に対する治療薬になりうる、Rhokinase阻害剤を提供することにある。ところで、下記の一般式（I）で表される化合物は、特開昭62-158252号公報、国際特許出願PCT/JPO1/03329等に含まれる化合物であるが、Rhokinaseの機能を遮断すること、またはRhokinase阻害作用を有することは全く知られていない。

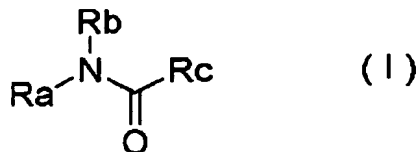
## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者等は上記の状況を鑑み鋭意検討を行った結果、下記の一般式（I）により表されるアミド化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩が、強力なRhokinase阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。また、本化合物がRhokinase阻害剤の関与する種々の疾患に対する治療薬、Rhokinase阻害活性を有する試薬およびRhokinaseに起因する疾患の診断薬としても有用となりうることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下の通りである。

## 1. 一般式（I）

## 【0008】

## 【化3】



【0009】（式中、Raは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。Rbは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキル、またはモノまたはジアルキルアミノアルキルを示す。Rcは下記（1）～（8）のいずれかの基を示す。

（1）アリール、

（2）下記（i）から選ばれる同一または異なる1～5個の置換基を有するアリールまたはテトラヒドロナフチル、

置換基（i）：アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキルスルホニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルアミノ、アミノアルコキシ、モノまたはジアルキルアミノアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、スルファモイル、アジド、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ（3）置換基としてアミノまたはアミノアルキル基を有するナフチルまたはテトラヒドロナフチル、

（4）置換基を有していてもよいテトラヒドロイソキノリル、

（5）置換基を有していてもよいジヒドロベンゾフリル、

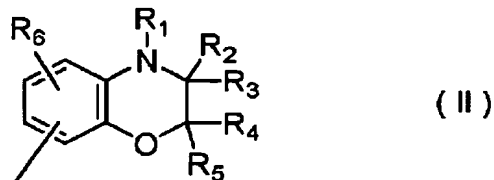
（6）置換基を有していてもよい芳香族複素環基、

（7）置換基を有していてもよい縮合芳香族複素環基、

（8）式（II）

## 【0010】

## 【化4】



【0011】（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は同一または異なって、水素またはアルキルを示し、あるいはR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はオキソを形成してもよい。R<sup>6</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノまたはアルキルチオを示す。）により表される基）により表されるアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するRhokinase阻害剤。

【0012】2. Raが置換基を有していてもよい1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルである一般式（I）のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する前記1記載のRhokinase阻害剤。

3. Raが置換基を有していてもよい1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルである一般式（I）のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する前記1記載のRhokinase阻害剤。

4. Raが置換基を有していてもよいピリジン-4-イルである一般式（I）のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する前記1記載のRhokinase阻害剤。

5. Raが置換基を有していてもよい1H-ピラゾロ

[3, 4-d] ピリミジン-4-イルである一般式

(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する前記1記載のR h oキナーゼ阻害剤。

6. R aが置換基を有していてもよい1H-2, 3-ジヒドロピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルである一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する前記1記載のR h oキナーゼ阻害剤。

7. R bが水素である一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する前記1記載のR h oキナーゼ阻害剤。

8. R cがオルト位に置換基を有するフェニルである一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する前記1記載のR h oキナーゼ阻害剤。

9. R cがオルト位にハロゲンを有するフェニルである一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する前記1記載のR h oキナーゼ阻害剤。

【0013】10. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する高血圧症治療薬。

11. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する狭心症治療薬。

12. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する脳血管攣縮抑制薬。

13. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する喘息治療薬。

14. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する末梢循環障害治療薬。

15. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する動脈硬化症治療薬。

16. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する抗がん薬。

17. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する抗炎症薬。

18. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する免疫抑制薬。

19. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する自己免疫疾患治療薬。

20. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する抗AIDS薬。

【0014】21. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する骨粗しょう症治療薬。

22. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する網膜症治療薬。

23. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する脳機能改善薬。

24. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する早産予防薬。

25. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する避妊薬。

26. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する消化管感染予防薬。

27. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する勃起不全治療薬。

28. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する緑内障治療薬。

29. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するがん転移抑制薬。

30. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する血管新生抑制薬。

【0015】31. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する抗肺高血圧薬。

32. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する血管狭窄抑制薬。

33. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する鎮痛薬。

34. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する神経軸索再生薬。

35. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する各種臓器の繊維化抑制薬。

36. 一般式(I) のアミド化合物、その異性体、ま

たはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する虚血再灌流障害予防・治療薬。

37. 一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する疼痛過敏症治療薬。

38. 一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するRhokinase阻害活性を有する試薬。

39. 一般式(I)のアミド化合物、その異性体、またはその医薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するRhokinaseに起因する疾患の診断薬。

【0016】

【発明の実施の形態】本明細書中、一般式(I)および式(II)における定義は次の通りである。「含窒素複素環」とは、単環の場合、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラゾール、トリアゾールを示し、縮合環の場合、ピロロピリジン(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン、1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン等)、ピラゾロピリジン(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン、1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン等)、イミダゾピリジン(1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン等)、ピロロピリミジン(1H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、1H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン等)、ピラゾロピリミジン(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン等)、イミダゾピリミジン(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリミジン等)、ピロロトリアジン(ピロロ[1, 2-a]-1, 3, 5-トリアジン、ピロロ[2, 1-f]-1, 2, 4-トリアジン)、ピラゾロトリアジン(ピラゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン等)、トリアゾロピリジン(1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン等)、トリアゾロピリミジン(1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリミジン、1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン等)、シンノリン、キナゾリン、キノリン、ピリドピリダジン(ピリド[2, 3-c]ピリダジン等)、ピリドピラジン(ピリド[2, 3-b]ピラジン等)、ピリドピリミジン(ピリド[2, 3-d]ピリミジン、ピリド[3, 2-d]ピリミジン等)、ピリミドピリミジン(ピリミド[4, 5-d]ピリミジン、ピリミド[5, 4-d]ピリミジン等)、ピラジノピリミジン(ピラジノ[2, 3-d]ピリミジン等)、ナフチリジン(1, 8-ナフチリジン等)、テトラゾロピリミジン(テトラゾロ[1, 5-a]ピリミジン等)、チエノピリジン(チエノ[2, 3-b]ピリジン等)、チエノピリミジン(チエノ[2, 3-d]ピリミ

ジン等)、チアゾロピリジン(チアゾロ[4, 5-b]ピリジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン等)、チアゾロピリミジン(チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン、チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン等)、オキサゾロピリジン(オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン等)、オキサゾロピリミジン(オキサゾロ[4, 5-d]ピリミジン、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン等)、フロピリジン(フロ[2, 3-b]ピリジン、フロ[3, 2-b]ピリジン等)、フロピリミジン(フロ[2, 3-d]ピリミジン、フロ[3, 2-d]ピリミジン等)、2, 3-ジヒドロピロロピリジン(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン等)、2, 3-ジヒドロピロロピリミジン(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン等)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド(2, 3-d)ピリミジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン等があげられ、好ましくはピリジン-4-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-2, 3-ジヒドロピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルである。また、これらの環が水素添加されている芳香族環を形成する場合、環中の炭素原子がカルボニルでもよく、たとえば2, 3-ジヒドロ-2-オキソピロロピリジン、2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソピロロピリジン、7, 8-ジヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジン等も含まれる。含窒素複素環に置換しうる置換基としては、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、フェニル、ハロゲン、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキルスルホニル、カルボキシル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルアミノ、アミノアルコキシ、モノまたはジアルキルアミノアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アミノスルホニル、アジド等があげられ、その置換基数は1から3個である。

【0017】「芳香族複素環基」とは、1から3個の窒素、酸素または硫黄原子またはそれらの組み合わせを含む芳香族基であり、例えば、ピロリル、イミダゾイル、ピラゾイル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、フリル、チエニル、オキサゾイル、イソオキサゾイル、チアゾイル、イソチアゾイル等があげられ、好ましくはピリジル、フリル、チエニル、イソオキサゾイルである。「縮合芳香族複素環基」とは、前記芳香族複素環基に1個またはそれ以上の環が縮合しており、おのおの環が2個あるいはそれ以上の原子を共有している縮合環であり、また環が水素添加されている芳香族環を形成

する場合でもよく、例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、1-ベンゾチエニル、2-ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、カルバゾイル、4H-キノリジニル、フェナントリジニル、アクリジニル、1, 8-ナフチリジニル、ベンゾイミダゾイル、1H-インダゾイル等があげられ、好ましくはテトラヒドロチエノピリジニルである。「アルキル」とは、炭素数が1から18個の直鎖又は分岐状のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル（アミル）、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル又はこれらの構造異性体であるイソプロピル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル（1, 1-ジメチルエチル）、イソペンチル、ネオペンチル、第3級ペンチル等があげられ、好ましくは炭素数1から4個のアルキルである。「アラルキル」とは、アルキル部として炭素数1から4個のアルキルを有するものであって、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどを示す。

【0018】「アミノアルキル」とは、前記アルキルにアミンが置換したものであり、例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル等があげられる。「モノまたはジアルキルアミノアルキル」とは、そのアミノアルキル部が前記アミノアルキルと同義であり、かつアルキル部が前記アルキルと同義であって、当該アルキル部が1から2個アミノに置換しており、例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ジブチルアミノメチル、2-ジメチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル、3-ジメチルアミノプロピル、4-ジメチルアミノブチル等があげられる。「アリール」とは、炭化水素アリールを意味し、例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル等があげられ、好ましくはフェニルである。「アルコキシ」とは、炭素数が1から18個の直鎖又は分岐状のアルコキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ（アミルオキシ）、ヘキシルオキシ、又はこれらの構造異性体であるイソプロポキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第3級ペンチルオキシ等があげられ、好ましくは炭素数1から4個のアルコキシである。「アルキルチオ」とは、炭素数が1から6個の直鎖又は分岐状のアルキルチオであり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ（アミルチオ）、ヘキシルチオ、又はこれらの構造異性体であるイソプロピルチオ、イソブチルチオ、第2級ブチルチオ、第3級ブチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、第3級ペンチルチオ等があげられ、好ましくは炭素数1から3個の

アルキルチオである。

【0019】「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。「ハロアルキル」とは、前記アルキルに1から5個のハロゲンが置換したものであり、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロペンチル等があげられる。「アルケニル」とは、炭素数が1から6個の直鎖又は分岐状のアルケニルであり、例えば、ビニル、アリル等があげられる。「アルキルスルホニル」とは、アルキル部に炭素数1から6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルを有するアルキルスルホニルであって、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ブタンスルホニル、第2級ブタンスルホニル、第3級ブタンスルホニル、ペンタンスルホニル、ヘキサンスルホニル等があげられる。「アルコキシカルボニル」とは、そのアルコキシ部が前記アルコキシと同義であり、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第2級ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル等があげられ、好ましくは、炭素数2から5個のアルコキシカルボニルである。

【0020】「アシル」とは、炭素数2から6個のアルカノイル（アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヒバロイルなど）、ベンゾイル、またはアルカノイル部が炭素数2から4個のフェニルアルカノイル（フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリルなど）等があげられる。「アシルアミノ」とは、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ヒバロイルアミノ等の炭素数2から6個のアルキルカルボニルアミノ；ベンゾイルアミノ等のアリールカルボニルアミノ；フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノ等のアラルキルカルボニルアミノ（アルキル部の炭素数は1から4個）等を示す。「アミノアルコキシ」とは、そのアルコキシ部が前記アルコキシと同義であり、例えば、アミノメトキシ、アミノエトキシ、アミノプロピルオキシ、アミノイソプロピルオキシ、アミノブチルオキシ等があげられ、好ましいアルコキシ部の炭素数は1から4個である。「モノまたはジアルキルアミノアルコキシ」とは、そのアルコキシ部が前記アルコキシと同義であり、かつそのアルキル部が前記アルキルと同義であって当該アルキル部が1から2個アミノに置換しており、例えば、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、4-ジメチルアミノブトキシ等があげられ、好ましいアルコキシ部の炭素数は1から4個であり、好ましいアルキル部の炭素数は1から4個である。「シクロアルキルアルコキシ」とは、そのアルコキシ部が前記アルコキシと同義であって、当該アルコキシ

部に炭素数が3から8個のシクロアルキルが置換したものであり、例えば、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ等があげられる。「アリールオキシ」とは、そのアリール部が前記アリールと同義であるものであり、例えば、フェノキシ、ナフチルオキシ、アントラニルオキシ等があげられ、好ましくはフェノキシである。

【0021】「アラルキル」とは、そのアルキル部が前記アルキルと同義であり、かつアリール部が前記アリールと同義であって、例えば、メチルフェニル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-フェニルエチル、1-メチル-2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-メチル-1-フェニルプロピル、1-メチル-2-フェニルプロピル、1-メチル-3-フェニルプロピル等があげられ、好ましいアルキル部の炭素数は1から4個である。「アラルキルオキシ」とは、そのアラルキル部が前記アラルキルと同義であり、例えば、ベンジルオキシ、1-フェニルエトキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、1-メチル-1-フェニルエトキシ、1-メチル-2-フェニルエトキシ、1-フェニルプロポキシ、2-フェニルプロポキシ、1-メチル-1-フェニルプロポキシ、1-メチル-2-フェニルプロポキシ、1-メチル-3-フェニルプロポキシ等があげられ、好ましいアルコキシ部の炭素数は1から4個である。

【0022】「アミノアルキル」とは、前記アルキルにアミンが置換したものであり、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル等があげられる。なお、「置換基を有していてもよい」の置換基としては、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキルスルホニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルアミノ、アミノアルコキシ、モノまたはジアルキルアミノアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アミノスルホニル、アジド、フェニル、シクロアルキル、チオール、ホルミル、芳香族複素環基等があげられ、その置換基数は1から7個である。本発明のRhoキナーゼ阻害作用、抗高血圧作用、抗狭心症作用、脳血管攣縮抑制作用、抗喘息作用、末梢循環改善作用、抗動脈硬化作用、抗癌作用、抗炎症作用、免疫抑制作用、自己免疫疾患改善作用、抗AIDS作用、骨粗鬆症治療作用、網膜症治療作用、脳機能改善作用、早産予防作用、受精および受精卵の着床防止作用、細菌の消化管感染防止作用、勃起不全改善作用、抗緑内障作用、がん転移抑制作用、血管新生抑制作用、抗肺高血圧作用、血管狭窄抑制作用、鎮痛作用、神経軸索再生作用、各種臓器の繊維化抑制作用、虚血再灌流障害予防・治療作用、抗疼痛過敏症作用は、Rhoキナーゼ阻害活性、血管弛緩作用、気管弛緩作用、末梢血

流量増加作用、細胞接着誘導抑制作用、腫瘍細胞転移抑制作用、骨吸収抑制作用、マウス同種MLR抑制活性、腫瘍細胞増殖抑制作用、血管新生阻害作用、血管平滑筋細胞増殖抑制作用等によって確認することができる。

【0023】ここで、本発明のRhoキナーゼとは、Rhoの活性化に伴い活性化されるセリン/スレオニンキナーゼを意味し、例えば、前述のROCK $\alpha$  (ROCK I)、p160ROCK (ROCK $\beta$ 、ROCK-1)およびその他のセリン/スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質をいう。「癌」とは、骨髄性白血病、リンパ性白血病、胃癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、食道癌、卵巣癌、乳癌、皮膚癌、頭頸部癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞腫、尿路上皮癌、多発性骨髄腫、子宮癌、メラノーマ、脳腫瘍等を意味し、抗癌とはこれらの腫瘍の形成、浸潤、転移、増殖の抑制等を意味する。「免疫疾患」とは、アレルギー性疾患、臓器移植時の拒絶反応等を意味する。「自己免疫疾患」とは関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、シェーグレン病、多発性硬化症、重症筋無力症、1型糖尿病、内分泌性眼障害、原発性胆汁性肝硬変、クローン病、糸球体腎炎、サルコイドーシス、乾癬、天疱瘡、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病等を意味する。「細菌の消化管感染」とは、サルモネラ、赤痢菌、腸管病原性大腸菌等が、腸管粘膜上皮細胞内に侵入することによって生じる各種疾患を意味する。「網膜症」とは血管障害性網膜症、動脈硬化性網膜症、中心性血管攣縮性網膜症、中心性漿液性網膜症、輪状網膜症、糖尿病性網膜症、異常蛋白血網膜症、高血圧性網膜症、白血病網膜症、脂肪血網膜症、増殖性網膜症、腎性網膜症、鎌状赤血球網膜症、妊娠中毒症性網膜症等を意味する。

【0024】「脳機能障害」とは脳出血、脳血栓、脳塞栓、クモ膜下出血、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、脳動脈硬化症、硬膜下血腫、硬膜外血腫、脳低酸素症、脳浮腫、脳炎、脳腫瘍、頭部外傷、精神病、代謝中毒、薬物中毒、一過性の呼吸停止、手術時の深麻酔、物理学的障害等による精神症状、および上記疾患等による後遺症、注意力低下、多動、言語障害、精神発育遅滞、健忘症、痴呆（痴呆に随伴する徘徊、夜間せん妄、攻撃的行動等を含む）等を意味する。したがって、本発明のRhoキナーゼ阻害剤は医薬として、特に、Rhoに起因して生ずるこれら疾患の予防・治療薬、すなわち、高血圧症治療薬、狭心症治療薬、脳血管攣縮抑制薬、喘息治療薬、末梢循環障害治療薬、動脈硬化症治療薬、抗癌薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、自己免疫疾患治療薬、抗AIDS薬、骨粗鬆症治療薬、網膜症治療薬、脳機能改善薬、早産予防薬、避妊薬、消化管感染予防薬、勃起不全治療薬、緑内障治療薬、がん転移抑制薬、血管新生抑制薬、抗肺高血圧薬、血管狭窄抑制薬、鎮痛薬、神経軸索再生薬、各種臓器の繊維化抑制薬、虚血再灌流障害予防・治療薬、疼痛過敏症治療薬として有用である。

【0025】また、一般式(I)の化合物はRhokinaseに高い親和性を有するため、例えばこれらの化合物の放射性活性物質(ラジオリガンド)はRhokinaseの選択的なラジオリガンドとして産業上有用である。したがって、Rhokinase阻害剤である一般式(I)の化合物およびそれらの修飾物(例えば、当該化合物のラジオリガンド等)は、RhokinaseおよびRhokinaseに関する研究の試薬やこれらの関与する疾患の診断薬としても有用である。本発明の一般式(I)の好ましい化合物として具体的に以下の化合物が例示される。

- 【0026】(1) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (2) 2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (3) 2-フェニル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (4) 2-フルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (5) 2-クロロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (6) 2-ブromo-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (7) 2-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (8) 2-エトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (9) 2-プロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (10) 2-イソプロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 【0027】(11) 2-ヘキシルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (12) 2-ステアシルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (13) 2-シクロヘキシルメチルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (14) 2-フェニルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (15) 2-ベンジルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (16) 2-(2-フェニルエチルオキシ)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (17) 2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (18) 2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (19) 2-アセチルアミノ-N-(1H-ピラゾロ

[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物

- (20) 2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 【0028】(21) 2-ヒドロキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (22) 2-[N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)カルバモイル]安息香酸  
 (23) 2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (24) 3-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (25) 3-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (26) 3-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (27) 4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (28) 4-エチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (29) 4-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (30) 4-(1, 1-ジメチルエチル)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 【0029】(31) 4-フルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (32) 4-クロロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (33) 4-ブromoメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (34) 4-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (35) 4-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (36) 2, 3-ジメトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (37) 3-メチル-2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (38) 2, 4-ジメトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (39) 2, 4-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (40) 2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 【0030】(41) 2, 4-ビス(トリフルオロメチル)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-

4-イル) ベンズアミド

(42) 2-メトキシ-4-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

(43) 5-メチル-2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

(44) 5-クロロ-2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

(45) 2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

(46) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-1-ナフトレンカルボキサミド

(47) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジんカルボキサミド

(48) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジんカルボキサミド

(49) 2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジんカルボキサミド

(50) 2, 6-ジメトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジんカルボキサミド

【0031】(51) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-ピリジんカルボキサミド

(52) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド

(53) 2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド

(54) 2, 5-ジメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド

(55) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2-フランカルボキサミド

(56) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフェンカルボキサミド

(57) 2-ブロモ-5-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフェンカルボキサミド

(58) 5-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-イソキサゾールカルボキサミド

(59) 2, 3-ジヒドロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-ベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド

(60) 5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-ベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド

【0032】(61) 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(62) 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(63) 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(64) 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 4-ジメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(65) 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2, 4-トリメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(66) 6-クロロ-4-(4-クロロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(67) 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(68) 3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(69) 3, 4-ジヒドロ-4-メチル-6-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

(70) 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

【0033】(71) 2-メトキシ-N-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

(72) 2-メトキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

(73) 2-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル) ベンズアミド

(74) 2-メトキシ-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

(75) 2-メトキシ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ベンズアミド

(76) 2-フルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (77) N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (78) 2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (79) 2-ブロモ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (80) 2-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 【0034】(81) 2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (82) 2-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (83) 2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (84) 2, 3, 6-トリフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (85) 3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (86) 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (87) メチル 2-[N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート  
 (88) 2, 5-ジクロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (89) 5-ブロモ-2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (90) 2-クロロ-5-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 【0035】(91) 4-(1-アミノエチル)-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-1-ナフタレンカルボキサミド  
 (92) N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-メチル-6-イソキノリンカルボキサミド  
 (93) 2-アジド-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (94) 2-アセチルアミノ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (95) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2-チオフェンカルボキサミド  
 (96) 2-クロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (97) 2-メトキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (98) 2-ニトロ-N-(ピリジン-4-イル)ベン

ズアミド  
 (99) 2-メチルチオ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (100) 4-ビニル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 【0036】(101) 4-ベンジルオキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (102) 4-ニトロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (103) 4-シアノ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (104) 4-ヒドロキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (105) 4-[N-(ピリジン-4-イル)カルバモイル]安息香酸  
 (106) メチル 4-[N-(ピリジン-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート  
 (107) 4-アセチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (108) 2, 4-ジメトキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (109) 5-ブロモ-2-クロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (110) 2-クロロ-5-トリフルオロメチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 【0037】(111) 2-クロロ-5-ニトロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (112) 5-アセチルアミノ-2-クロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (113) 2-クロロ-5-シアノ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (114) 2-クロロ-5-メチルスルホニル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (115) 2-メトキシ-5-スルファモイル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (116) 2, 6-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (117) 2, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (118) 2-クロロ-6-フルオロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (119) 2-フルオロル-6-トリフルオロメチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (120) 2, 6-ジクロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 【0038】(121) 2, 6-ジメトキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (122) 2, 3, 4-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
 (123) 2, 6-ジフルオロル-3-メチル-N-



(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (124) 2, 3, 6-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (125) 3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (126) 2, 6-ジフルオロ-3-ニトロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (127) 2-クロロ-6-フルオロ-5-メチル-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (128) 2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (128) 2, 4, 5-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (130) 2, 6-ジフルオロ-4-メチル-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 【0039】(131) 2, 4, 6-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (132) 4-ブromo-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (133) 4-シアノ-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (134) 3, 4, 5-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (135) 2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (136) 2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メチル-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (137) 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド  
 (138) 6-メトキシカルボニル-N-(ピリジン-4-イル) ニコチンアミド  
 (139) 6-アセチル-N-(ピリジン-4-イル) ニコチンアミド  
 (140) 5-アセチル-N-(ピリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド  
 【0040】(141) 6-(1-アミノエチル)-N-(ピリジン-4-イル) ニコチンアミド



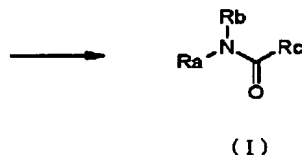
(142) 2-メチル-N-(ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド  
 (143) 2, 5-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド  
 (144) N-(ピリジン-4-イル)-6-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキサミド  
 (145) N-(ピリジン-4-イル)-5-(1-アミノエチル)-2-チオフェンカルボキサミド  
 (146) N-(ピリジン-4-イル)-8-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド  
 (147) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-N-(ピリジン-4-イル) イソキノリン-6-カルボキサミド

【0041】本発明化合物の医薬上許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、または酢酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。また、本発明化合物は水和物(1水和物、2水和物、3水和物、1/2水和物、3/2水和物、1/4水和物、4/5水和物、1/5水和物、3/4水和物、1/3水和物、5/3水和物、5/4水和物など)、溶媒和物等も包含される。さらに、本発明化合物はN-オキサイド化合物も包含される。本発明の化合物に幾何異性体が存在する場合、本発明はシス体、トランス体さらにはそれらの混合物を包含するものである。また、本発明の化合物の分子内に1個またはそれ以上の不斉中心が存在する場合、各種の光学異性体が存在するが、本発明は光学異性体、ラセミ体さらにはジアステレオ異性体、およびそれらの混合物を包含するものである。本発明の一般式(I)の化合物は以下の方法によって製造することができる。

#### 製法1

【0042】

【化5】

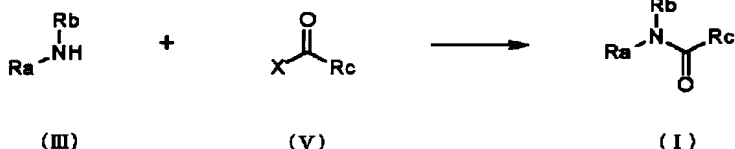


【0043】(式中、Ra、Rb、Rcは前記と同義である。)

本発明化合物(I)は、一般式(III)で表される含窒素複素環アミンと一般式(IV)で表される芳香族カルボン酸を、縮合剤の存在下で反応させることにより製造できる。適当な縮合剤として、例えば、ジシクヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジ

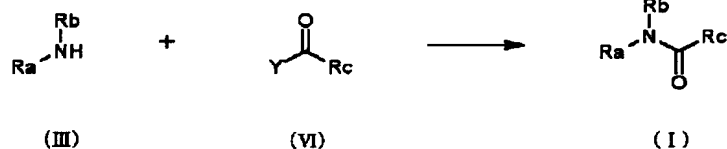
イミド(DIPC)、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSCI)及びその塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジエチルホスホニルシアニド(DEPC)、2-クロロ-1-メチルピリ

ジニウムヨード等が挙げられる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例え



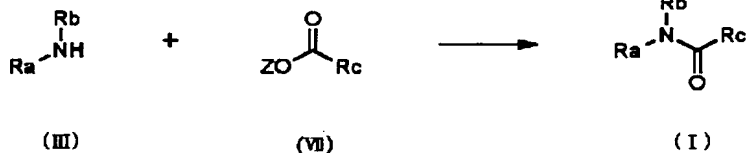
【0045】(式中、Ra、Rb、Rcは前記と同義である。Xはハロゲンを示す。)

本発明化合物(I)は、一般式(III)で表される含窒素複素環アミンと一般式(V)で表される芳香族カルボン酸ハロゲン化物を、塩基の存在下で反応させることにより製造できる。適当な塩基として、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム等が挙げられる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行



【0047】(式中、Ra、Rb、Rcは前記と同義である。Yはp-ニトロフェニルエステル(ONp)、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(ONSu)、ペンタフルオロフェニルエステル(OPfp)等の活性エステルを示す。)

本発明化合物(I)は、一般式(III)で表される含窒素複素環アミンと一般式(VI)で表される芳香族カルボン酸活性エステルを反応させることにより製造できる。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われ



【0049】(式中、Ra、Rb、Rcは前記と同義である。Zはイソブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジエチルアセチル、トリメチルアセチル等の活性アシルを示す。)

本発明化合物(I)は、一般式(III)で表される含窒素複素環アミンと一般式(VII)で表される芳香族カルボン酸混合無水物を反応させることにより製造でき

ば-10~200℃、好ましくは0~100℃で行われる。

#### 製法2

【0044】

【化6】

われるが、通常、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例えば-10~200℃、好ましくは0~100℃で行われる。

#### 製法3

【0046】

【化7】

るが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例えば-10~200℃、好ましくは0~100℃で行われ

#### 製法4

【0048】

【化8】

る。反応は、この反応に不活性な溶媒の存在下に行われるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の水酸基を含まない溶媒が用いられる。反応は任意の温度、例えば-10~200℃、好ましくは0~100℃で行われる。また一般式(III)のRaが式(VIII)、

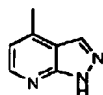
(IX) または (X)

【0050】

【化9】



VII



IX



X

【0051】の場合は、ピロロピリジン (VII)、ピラゾロピリジン (IX)、ジヒドロピロロピリジン (X) 環中の二級アミンを有機合成上通常使われるアミンの保護基 (アセチル、トリメチルシリルエトキシメチル、第三級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリチルなど) で保護した後、上記の反応を行ない、反応後にこれらの保護基を上記に示した常法にて脱保護し、目的の一般式 (I) の化合物を合成することも可能である。なお、原料である一般式 (IV) の芳香族カルボン酸は、ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第46巻、第783頁 (1981年) に記載の方法により合成することができる。また、原料である一般式 (III) の含窒素複素環アミンは、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第32巻、第945頁 (1989年)、同第25巻、第1258頁 (1982年)、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocycl. Chem.)、第1巻、第42頁 (1964年) およびジャーナル・ヒュア・プラクティッシュ・ケミー (J. Prakt. Chem.)、第324巻、第557頁に記載の方法により合成することができる。

【0052】このようにして得られる本発明の化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの有機合成化学の分野における公知の方法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体である場合は、例えば光学活性な酸または塩基との塩による分別結晶法により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。また、これらの光学活性体は所望の光学活性な原料化合物を用いることによっても製造することができる。さらに、一般式 (I) の化合物は常法に従い、医薬上許容される塩を形成することができる。塩を形成するのに用いられる酸とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、酒石酸、サリチル酸などの有機酸、リジンなどのアミノ酸、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属から適宜選択することができる。また、これらの酸付加塩は、常法に従って、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に変換される。さらに、第4級アンモニウム塩にすることもできる。以上のように合成される本発明の一般式 (I) の化合物は、

顕著で選択的なRhokinase阻害作用を示し、問題となる毒性もなく、経口吸収や薬物動態 (薬剤の吸収、分布、代謝、排泄等) も良好で、化合物的に物性 (安定性等) も良好な化合物である。したがって、Rhokinaseが関与する種々の疾患に対する治療薬として使用可能である。

【0053】本発明の化合物を上記医薬として使用する場合、一般的な医薬製剤として調製される。例えば、本発明のRhokinase阻害剤を製剤上許容しうる担体 (賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など) と混合して得られる医薬組成物または錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤 (液剤、懸濁剤等)、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏等の製剤として経口または非経口に適した形態で処方される。固体製剤とする場合は、添加剤、例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0054】半固体製剤とする場合は、動植物性油脂 (オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油など)、鉱物性油脂 (ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィンなど)、ロウ類 (ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウなど)、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル (ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸など) 等が用いられる。これらの市販品の例としては、ウイテプゾール (ダイナミッドノーベル社製)、ファーマゾール (日本油脂社製) などが挙げられる。液体製剤とする場合は、添加剤、例えば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコールなどが挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、例えば生理食塩水、等張液、油性液、例えばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、例えば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。さらに、点眼剤とする場合は水性液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液が挙げられる。この点眼用液剤には緩衝剤 (刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤

等が好ましい)、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤(pHは通常約6~8.5に調整することが好ましい)、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。これらの製剤の有効成分の量は製剤の0.1~100重量%であり、適当には1~50重量%である。投与量は患者の症状、体重、年齢などにより変わらうが、通常経口投与の場合、成人一日当たり1~500mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与するのが好ましい。

#### 【0055】

【実施例】以下、本発明を実施例、原料合成例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこ

元素分析値:  $C_{13}H_{10}N_4O \cdot 1/10H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	65.05	4.28	23.34
実測値	65.01	4.31	22.93

MS(EI): 238 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.56 (3H, m), 7.70 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.98 (2H, m), 8.40 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 10.82 (1H, s), 13.52 (1H, s). IR (KBr): 3032, 1664, 1618, 1593, 1504, 1325, 1290  $cm^{-1}$ .

#### 【0057】実施例2

2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸 (1.1g) のトルエン (5ml)

元素分析値:  $C_{14}H_{12}N_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	66.59	4.93	21.85
実測値:	66.65	4.79	22.21

MS(EI): 252 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (3H, s), 7.32-7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=7.4, 7.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.41 (1H, s), 10.96 (1H, br s), 13.57 (1H, br s). IR (KBr):

元素分析値:  $C_{19}H_{14}N_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	72.60	4.49	17.82
実測値:	72.36	4.47	17.41

MS(FAB): 315 ( $M^+ + 1$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.25 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=7.8$

れらにより何ら限定されるものではない。

#### 【0056】実施例1

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物

4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン (1.0g) とトリエチルアミン (1.1g) のTHF (30ml) 溶液に、ベンゾイルクロリド (1.0g) を氷冷下滴下した。5℃で2時間攪拌した後、析出物を濾別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより、標題化合物 (159mg) を無色結晶として得た。融点242-245℃

溶液に塩化チオニル (1.5ml) を加え、40℃で1時間加熱した攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を得た。4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン (1.0g) のTHF (30ml) 溶液にトリエチルアミン (1.1ml) を加え、氷冷下残留物のTHF (10ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し残留物を得た。残留物にメタノール (30ml) を加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物 (0.8g) を無色結晶として得た。融点231-233℃

3306, 1674, 1591, 1525, 1020, 937, 833, 663  $cm^{-1}$ .

#### 【0058】実施例3

2-フェニル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-フェニル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点265-269℃

Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.32 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 10.79 (1H, br s), 13.45 (1H, br s). IR (KBr): 3256, 1689, 1616, 1589, 1502, 1323, 1292, 1275  $cm^{-1}$ .

#### 【0059】実施例4

2-フルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-フルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。  
融点216℃

元素分析値:  $C_{13}H_8FN_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.94	3.54	21.87
実測値:	60.68	3.94	21.99

MS (EI): 256 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.27-7.32 (1H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=5.4 Hz), 11.06 (1H, brs), 13.57 (1H, brs). IR (KBr): 3081, 1696, 1615, 1597, 1531, 1508, 1481, 1453, 1433, 1331  $cm^{-1}$ .

【0060】実施例52-クロロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-クロロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値:  $C_{13}H_8ClN_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.26	3.33	20.55
実測値:	57.54	3.67	20.49

MS (EI): 272 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.48-7.49 (1H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.84 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=5.3 Hz), 11.17 (1H, brs), 13.58 (1H, brs). IR (KBr): 3037, 1698, 1624, 1590, 1569, 1538, 1513, 1475, 1436, 1413  $cm^{-1}$ .

【0061】実施例62-ブロモ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-ブロモ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点265-267℃

元素分析値:  $C_{13}H_8BrN_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	49.23	2.86	17.67
実測値:	48.82	3.22	17.54

MS (EI): 316, 318 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.47 (1H, ddd, J=1.4, 7.3, 7.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J=6.3, 7.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.5, 7.3 Hz), 7.76 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.84 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.39 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=5.3 Hz), 11.16 (1H, brs), 13.57 (1H, brs). IR (KBr): 3252, 1693, 1589, 1325, 1298, 1282, 948  $cm^{-1}$ .

【0062】実施例72-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-メトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。  
融点234-236℃

元素分析値:  $C_{14}H_{11}N_4O_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	62.68	4.51	20.88
実測値:	62.15	4.60	20.35

MS (EI): 268 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (3H, s), 7.11 (1H, dd, J=7.3, 7.4 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J=7.9, 8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.89 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.35 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5.3 Hz), 10.75 (1H, brs), 13.57 (1H, brs). IR (KBr): 3321, 1680, 1597, 1020, 752  $cm^{-1}$ .

【0063】実施例82-エトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-エトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。  
融点229-231℃

元素分析値:  $C_{15}H_{14}N_4O_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	63.82	5.00	19.85
実測値:	63.65	4.91	19.79

MS (FAB): 283 ( $M^+ + 1$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (3H, t, J=6.8 Hz), 4.21 (2H, q, J=6.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J=6.

9, 7.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J=7.9, 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=1.5, 7.3 Hz), 7.92 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=4.8 Hz), 10.68 (1H, brs), 13.58 (1H, brs). IR (KBr): 3354, 1684, 1593, 1487, 1288 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0064】実施例9

#### 2-アロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

サリチル酸メチル (10g) のDMF (120ml) 溶液に、氷冷下、t-ブトキシカリウム (11.0g)、ヨウ化アロピル (16.8g) を加え、3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物のエタノール (100ml) 溶液に水酸化ナトリウム (7.8g) の水溶液 (40ml) を加え、1時間加熱還流した。濃塩酸で溶液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去することにより、2-アロピルオキシ安息香酸 (8.5g) を無色結晶として得た。2-アロピルオキシ安息香酸 (8.5g) のトルエン (10ml) 溶液に塩化チオニル (10ml) を加え、40℃で1時間加熱した攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を得た。4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (5.8g) のTHF (150ml) 溶液にトリエチルアミン (4.8g) を加え、氷冷下残留物のTHF (50ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。残留物にメタノール (100ml) を加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物 (2.7g) を無色結晶として得た。融点235℃

元素分析値: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	64.85	5.44	18.91
実測値:	64.73	5.50	18.80

MS (EI): 296 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.72-1.75 (2H, m), 4.09 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.09 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.68 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.70 (1H, brs), 13.57 (1H, brs). IR (KBr): 3336, 1678, 1614, 1592, 1525, 1508, 1486, 1326, 1303 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0065】実施例10

#### 2-イソアロピルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ヨウ化アロピルの代わりに2-ブロモアロパンを使用したこと以外は、実施例9と同様にして製造した。融点199℃

元素分析値: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	64.85	5.44	18.91
実測値:	64.53	5.66	18.62

MS (EI): 296 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.30 (6H, d, J=7.3 Hz), 4.74-7.82 (1H, m), 7.08 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.64 (1H, brs), 13.58 (1H, brs). IR (KBr): 3160, 1684, 1615, 1589, 1505, 1454, 1321, 1300 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0066】実施例11

#### 2-ヘキシルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ヨウ化アロピルの代わりにヘキシルブロマイドを使用したこと以外は、実施例9と同様にして製造した。融点185℃

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	67.44	6.55	16.56
実測値:	67.14	6.54	16.51

MS (EI): 338 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.62 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.96-1.02 (2H, m), 1.06-1.14 (2H, m), 1.28-1.32 (2H, m), 1.67-1.71 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.08 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.91 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.68 (1H, brs), 13.54 (1H, brs). IR (KBr): 2929, 1680, 1590, 1509, 1324, 1299 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0067】実施例12

#### 2-ステアリルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ヨウ化アロピルの代わりにステアリルブロマイドを使用したこと以外は、実施例9と同様にして製造した。融点121℃

元素分析値:  $C_{31}H_{46}N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	73.20	9.00	10.86
実測値:	73.48	9.15	11.06

MS (EI): 506 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.83 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.13-1.33 (30H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=7.4$ , 7.3 Hz), 7.20 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J=7.4$ , 7.3 Hz), 7.67 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.37-8.38 (2H, m), 10.67 (1H, br s), 13.53 (1H, br s).

#### 【0068】実施例13

2-シクロヘキシルメチルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
ヨウ化プロピルの代わりにシクロヘキシルメチルブロマイドを使用したこと以外は、実施例9と同様にして製造した。融点223℃

元素分析値:  $C_{20}H_{22}N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	68.55	6.33	15.99
実測値:	68.18	6.44	15.68

MS (EI): 350 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.98-1.02 (5H, m), 1.45-1.49 (3H, m), 1.70-1.73 (3H, m), 3.93 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.08 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.51 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=1.5$ , 8.3 Hz), 7.91 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.71 (1H, br s), 13.53 (1H, br s). IR (KBr): 3343, 2928, 1665, 1618, 1599, 1529, 1513, 1451, 1327  $cm^{-1}$ .

#### 【0069】実施例14

2-フェニルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-クロロ安息香酸 (10g) のトルエン (15ml) 溶液にフェノール (12g) を加え、90℃に加熱した。水酸化カリウム (8.5g) の水溶液 (10ml) を加え、トルエンを留去しながら溶液が150℃になるように調節した。塩化第一銅 (0.1g) を加え、200℃で1時間加熱攪拌した。放冷後、氷冷下、濃塩酸で溶液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチル:ヘキサン=1:1) にて単離することにより、2-フェニルオキシ安息香酸 (11.8g) を無色結晶として得た。2-フェニルオキシ安息香酸 (5.0g) のトルエン (5ml) 溶液に塩化チオニル (5ml) を加え、40℃で1時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を得た。4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (2.9g) のTHF (100ml) 溶液にトリエチルアミン (2.4g) を加え、氷冷下残留物のTHF (20ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。残留物にメタノール (100ml) を加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物 (1.1g) を無色結晶として得た。融点248℃

元素分析値:  $C_{19}H_{14}N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.08	4.27	16.96
実測値:	69.19	4.33	16.96

MS (EI): 330 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.96 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.09-7.15 (3H, m), 7.30 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.38 (2H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.54 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=1.5$ , 8.3 Hz), 7.80 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.96 (1H, br s), 13.57 (1H, br s). IR (KBr): 3364, 1684, 1593, 1537, 1513, 1490, 1476, 1330, 1303, 1217  $cm^{-1}$ .

#### 【0070】実施例15

2-ベンジルオキシ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ヨウ化プロピルの代わりにベンジルブロマイドを使用したこと以外は、実施例9と同様にして製造した。融点259℃

元素分析値:  $C_{20}H_{18}N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.76	4.68	16.27
実測値:	69.84	4.87	15.88

MS (EI): 344 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.26 (2H, s), 7.14 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.24-7.28 (3H, m), 7.35 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=7.8$  Hz).

8Hz), 7.87(1H, d, J=5.4Hz), 7.93(1H, s), 8.36(1H, d, J=5.4Hz), 10.75(1H, brs), 13.50(1H, brs). IR (KBr): 3343, 1677, 1597, 1527, 1509, 1329, 1297 cm<sup>-1</sup>.

【0071】実施例16

2-(2-フェニルエチルオキシ)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
ヨウ化プロピルの代わりに2-フェニルエチルプロミドを使用したこと以外は、実施例9と同様にして製造した。融点228℃

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	70.38	5.06	15.63
実測値:	70.07	5.22	15.39

MS (EI): 358 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.02(2H, t, J=7.3Hz), 4.33(2H, t, J=7.3Hz), 7.06-7.10(4H, m), 7.14-7.16(2H, m), 7.23(1H, d, J=8.3Hz), 7.52(1H, t, J=8.3Hz), 7.64(1H, d, J=8.3Hz), 7.87(1H, d, J=5.4Hz), 8.39(1H, s), 8.42(1H, d, J=5.4Hz), 10.70(1H, brs), 13.56(1H, brs). IR (KBr): 3348, 1676, 1597, 1510, 1330 cm<sup>-1</sup>.

【0072】実施例17

2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
2-メチル安息香酸の代わりに2-トリフルオロメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点247℃

元素分析値: C<sub>14</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.91	2.96	18.29
実測値:	54.87	3.31	18.10

MS (EI): 306 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.74-7.82(4H, m), 7.89(1H, d, J=5.3Hz), 8.35(1H, s), 8.43(1H, d, J=5.3Hz), 11.24(1H, brs), 13.59(1H, brs). IR (KBr): 3038, 1684, 1615, 1592, 1525, 1449, 1431 cm<sup>-1</sup>.

【0073】実施例18

2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値: C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.12	3.20	24.72
実測値:	54.71	3.47	24.65

MS (EI): 283 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.80-7.87(4H, m), 8.24(1H, d, J=7.8Hz), 8.31(1H, s), 8.44(1H, d, J=5.0Hz), 11.27(1H, brs), 13.60(1H, brs). IR (KBr): 3160, 1683, 1600, 1443 cm<sup>-1</sup>.

【0074】実施例19

2-アセチルアミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物  
実施例18で得られた2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (1.85g) のDMF (40ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (280mg) を加え、水素雰囲気下、室温下20気圧で8時間攪拌した。反応終了確認後、セライト通過し、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残留物を、メタノール-酢酸エチルを用いて再結晶することにより、2-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物 (1.25g) を淡黄色結晶として得た。融点>270℃

元素分析値: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O・1/5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.78	4.47	27.27
実測値:	61.05	4.49	27.13

MS (EI): 253 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.35-6.38(2H, br), 6.63(1H, t, J=7.3Hz), 6.79(1H, d, J=7.3Hz), 7.25(1H, t, J=7.3Hz), 7.59(1H, d, J=5.4Hz), 7.69(1H, d, J=7.3Hz), 8.35(1H, s), 8.36(1H, d, J=5.4Hz), 10.53(1H, brs), 13.47(1H, brs). IR (KBr): 1678, 1614, 1584, 1555, 1507, 1485, 1455, 1406, 1377, 1327 cm<sup>-1</sup>.

【0075】上記で得られた2-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物 (0.96g) のTHF (50ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.15g)、塩化アセチル (0.9g) を加え、室温下1時間攪拌した。反応終了確認後、ろ過し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。メタノール (100ml) を加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) にて単



離し、メタノール-ジイソプロピルエーテルを用いて再結晶することにより、標題化合物 (660 mg) を淡黄色結晶として得た。融点 253°C

元素分析値:  $C_{15}H_{19}N_5O_3 \cdot 1/5 H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.27	4.52	23.43
実測値:	60.63	4.70	23.05

MS (EI): 295 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (3H, s), 7.27 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.55 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.71-7.74 (2H, m), 7.82 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.09 (1H, brs), 10.91 (1H, brs), 13.50 (1H, brs). IR (KBr): 3225, 1657, 1623, 1585, 1435, 1362  $cm^{-1}$ .

#### 【0076】実施例20

2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物  
2-メチル安息香酸の代わりに2-メチルチオ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 239-242°C

元素分析値:  $C_{14}H_{11}N_4SO \cdot 1/10 H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.77	4.30	19.60
実測値:	58.25	4.56	20.09

MS (EI): 284 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.46 (3H, s), 7.31 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=6.8, 7.3$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.41 (1H, s), 11.00 (1H, brs), 13.54 (1H, brs). IR (KBr): 3015, 1685, 1624, 1589, 1537, 1504, 1325, 1296  $cm^{-1}$ .

#### 【0077】実施例21

2-ヒドロキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
アセチルサリチル酸 (5.0 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に塩化チオニル (10 ml) を加え、室温下1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を得た。4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン (3.7 g) の THF (100 ml) 溶液にトリエチルアミン (9.9 g) を加え、氷冷下残留物の THF (30 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。残留物にメタノール (50 ml) を加え、1時間加熱還流した。室温ま

で冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物 (4.5 g) を無色結晶として得た。融点 235°C

元素分析値:  $C_{15}H_{11}N_4O_3$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	61.41	3.96	22.04
実測値:	61.50	4.29	21.72

MS (EI): 254 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.00 (1H, t, 7.4 Hz), 7.06 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.44-7.48 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=1.5, 7.3$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 11.05 (1H, brs), 11.60 (1H, brs), 13.64 (1H, brs). IR (KBr): 3049, 1698, 1626, 1597, 1551, 1516, 1453, 1335, 1305  $cm^{-1}$ .

#### 【0078】実施例22

2-[N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)カルバモイル]安息香酸・1/5水和物  
4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン (1.0 g) と無水フタル酸のトルエン懸濁液を9時間加熱還流した。析出物を濾別後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) にて精製することにより、標題化合物 (13.7 mg) を無色結晶として得た。融点 > 270°C

元素分析値:  $C_{14}H_{10}N_4O_3 \cdot 1/5 H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.09	3.76	19.36
実測値:	58.63	3.93	19.88

MS (EI): 282 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.61 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 11.03 (1H, brs), 13.49 (1H, brs). IR (KBr): 3115, 2806, 1703, 1626, 1595, 1516, 1332, 1261  $cm^{-1}$ .

#### 【0079】実施例23

2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
2-ブプロモエチルアミン臭化水素酸塩 (1.0 g) の DMF (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.5 g) を加え、氷冷下、カルボベンゾキシクロリド (0.9

g)を滴下し、終夜攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:ヘキサン=3:7)にて精製することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-2-ブromoエチルアミン(0.8g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.47 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.55 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 7.36-7.40 (5H, m)

サリチル酸メチル(0.43g)のDMF(10ml)溶液に氷冷下、 $t$ -ブトキシカリウム(0.34g)、上記で得られたN-ベンジルオキシカルボニル-2-ブromoエチルアミン(0.8g)を加え、100℃で6時間加熱攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:ヘキサン=1:4)にて精製することにより、2-(N-ベンジルオキシカルボニル-2-アミノエトキシ)安息香酸メチル(0.6g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.65 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.88 (3H, s), 4.15 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.13 (2H, s), 5.98 (1H, br s), 6.96 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.26-7.34 (5H, m), 7.46 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=1.5, 8.3\text{Hz}$ ).

【0080】上記で得られた2-(N-ベンジルオキシカルボニル-2-アミノエトキシ)安息香酸メチル(3.7g)のエタノール-水(40ml-20ml)混合溶液に水酸化ナトリウム(1.4g)を加え、1時間加熱還流した。濃塩酸で溶液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去することにより、2-(N-ベンジルオキシカルボニル-2-アミノエトキシ)安息香酸(3.5g)を無色結晶として得た。得られた2-(N-ベンジルオキシカルボニル-2-アミノエトキシ)安息香酸(3.5g)のトルエン(10ml)溶液に、塩化チオニル(15ml)を加え、3時間攪拌した。溶媒を減圧留去することにより、残留物(3.5g)を黄色油状物として得た。4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジン(0.7g)のTHF(30ml)溶液にトリエチルアミン(1.6g)、残留物(3.5g)を加え、2時間攪拌した。生成した塩を濾過し、溶媒を減圧留去することにより、ジアミド体(1.1g)を黄色結晶として得た。ジアミド体のDMF(30ml)溶液にパラジウム炭素(1.0g)を加え、20気圧で1時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を減圧留去することにより、脱保護体(0.6g)を黄

色結晶として得た。アミド体のDMF(30ml)溶液に氷冷下水素化ナトリウム(0.5g)、ヨウ化メチル(2.5g)を加え、3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物にメタノール(30ml)を加え、1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生成した結晶を濾過することにより、標題化合物(0.4g)を無色結晶として得た。融点260℃

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	62.75	5.89	21.52
実測値:	62.65	5.68	21.31
MS (EI):	325 ( $\text{M}^+$ ).		
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ (ppm):	2.66 (6H, s), 3.68 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$ ), 10.68 (1H, brs), 13.58 (1H, brs).		
IR (KBr):	3303, 2695, 1656, 1602, 1583, 1511, 1495, 1298 $\text{cm}^{-1}$ .		

#### 【0081】実施例24

##### 3-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-メチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点226-228℃

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	66.65	4.79	22.21
実測値:	66.70	4.88	21.97
MS (EI):	252 ( $\text{M}^+$ ).		
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ (ppm):	2.32 (3H, s), 7.45 (2H, d, $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 7.77-7.80 (2H, s), 8.40 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$ ), 10.78 (1H, brs), 13.52 (1H, brs).		
IR (KBr):	1701, 1622, 1597, 1504, 1273, 1184, 875, 727 $\text{cm}^{-1}$ .		

#### 【0082】実施例25

##### 3-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-メトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点190℃

元素分析値:  $C_{14}H_{13}N_4O_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	62.68	4.51	20.88
実測値:	62.71	4.51	20.73

MS (EI): 268 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.85 (3 H, s), 7.22 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.57 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.40-8.42 (2H, m), 10.78 (1H, brs), 13.52 (1H, brs). IR (KBr): 3418, 1690, 1672, 1618, 1594, 1508, 1487, 1434, 1379, 1329  $cm^{-1}$ .

【0083】実施例26

3-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点274-276°C

元素分析値:  $C_{13}H_8N_4O_5$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.13	3.20	24.73
実測値:	54.94	3.49	24.31

MS (EI): 283 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.67 (1 H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=7.8, 8.3$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.43-8.46 (2H, m), 8.49 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.80 (1H, s), 11.11 (1H, brs), 13.58 (1H, brs). IR (KBr): 3269, 1666, 1616, 1595, 1520, 1350  $cm^{-1}$ .

【0084】実施例27

4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに4-メチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点253-255°C

元素分析値:  $C_{14}H_{13}N_4O \cdot 1/2H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	65.72	4.88	21.90
実測値:	65.95	4.79	22.21

MS (EI): 252 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (3 H, s), 7.38 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.91 (2 H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 10.72 (1 H, brs), 13.51 (1H, brs). IR (KBr): 3107, 1699, 1595, 1494, 13

29  $cm^{-1}$ .

【0085】実施例28

4-エチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-エチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点215-217°C

元素分析値:  $C_{16}H_{14}N_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	67.65	5.30	21.04
実測値:	67.49	5.17	20.79

MS (EI): 266 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.71 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.91 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.72 (1H, brs), 13.51 (1H, brs). IR (KBr): 3300, 1660, 1614, 1591, 1523, 1489, 1429, 1242  $cm^{-1}$ .

【0086】実施例29

4-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-メトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点253-255°C

元素分析値:  $C_{14}H_{11}N_4O_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	62.68	4.51	20.88
実測値:	62.42	4.61	20.34

MS (EI): 268 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.85 (3 H, s), 7.10 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 10.64 (1H, brs), 13.49 (1H, brs). IR (KBr): 3350, 1672, 1608, 1591, 1516, 1502, 1253  $cm^{-1}$ .

【0087】実施例30

4-(1,1-ジメチルエチル)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-(1,1-ジメチルエチル)安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点263-264°C

元素分析値:  $C_{17}H_{18}N_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.37	6.17	19.93
実測値:	69.27	6.20	19.83

MS (EI): 294 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (9H, s), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.91 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.41 (1H, s), 10.74 (1H, br s), 13.52 (1H, br s). IR (KBr): 2962, 1689, 1620, 1587, 1527, 1242  $cm^{-1}$ .

#### 【0088】実施例31

4-フルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-フルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点262-265℃

元素分析値:  $C_{15}H_8FN_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.94	3.54	21.87
実測値:	60.77	3.91	21.32

MS (EI): 256 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.41 (2H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J=5.4, 8.8$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 10.82 (1H, br s), 13.53 (1H, br s). IR (KBr): 3302, 1666, 1614, 1595, 1514, 1494  $cm^{-1}$ .

#### 【0089】実施例32

4-クロロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-クロロメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値:  $C_{14}H_{11}ClN_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.65	3.87	19.54
実測値:	58.32	4.12	19.31

MS (EI): 286 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.86 (2H, s), 7.58 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.43 (1H, s), 10.83 (1H, br s), 13.57 (1H, br s). IR (KBr): 3261, 166

4, 1612, 1597, 1516, 1331, 1305  $cm^{-1}$ .

#### 【0090】実施例33

4-ブロモメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/2水和物  
2-メチル安息香酸の代わりに4-ブロモメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値:  $C_{14}H_{11}BrN_4O \cdot 1/2H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	49.43	3.56	16.47
実測値:	49.59	3.55	16.11

MS (EI): 330 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.80 (2H, s), 7.64 (2H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J=9.8$  Hz), 8.40 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 10.82 (1H, br s), 13.53 (1H, br s). IR (KBr): 3263, 1662, 1614, 1591, 1523  $cm^{-1}$ .

#### 【0091】実施例34

4-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-トリフルオロメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点277℃

元素分析値:  $C_{14}H_8F_3N_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.91	3.25	18.29
実測値:	54.81	3.23	18.27

MS (FAB): 307 ( $M^+ + 1$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.72 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.17 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 11.02 (1H, br s), 13.57 (1H, br s). IR (KBr): 3321, 1678, 1614, 1591, 1529, 1325  $cm^{-1}$ .

#### 【0092】実施例35

4-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに4-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点282-284℃

元素分析値:  $C_{13}H_8N_5O_3 \cdot 1/10H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.73	3.25	24.57
実測値:	55.10	3.53	24.12

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

m): 7.71 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.21 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.41 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=4.9 Hz), 11.12 (1H, br s), 13.59 (1H, br s). IR (KBr): 3404, 1697, 1618, 1589, 1518, 1344, 1325, 1294 cm<sup>-1</sup>.

【0093】実施例36

2,3-ジメトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2,3-ジメトキシ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点229℃

元素分析値: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.40	4.73	18.78
実測値:	60.33	4.98	18.96

MS (EI): 298 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.17-7.26 (3H, m), 7.87 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5.3 Hz), 10.92 (1H, brs), 13.57 (1H, brs). IR (KBr): 3029, 1688, 1618, 1596, 1514, 1476, 1463, 1432, 1374, 1329 cm<sup>-1</sup>.

【0094】実施例37

3-メチル-2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-メチル-2-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.56	3.73	23.56
実測値:	56.50	3.94	23.17

MS (EI): 297 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.40 (3H, s), 7.68-7.74 (3H, m), 7.79-7.81 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=5.3 Hz), 11.33 (1H, brs), 13.60 (1H, brs). IR (KBr): 2987, 1695, 1624, 1590, 1509, 1462, 1420, 1382, 1333 cm<sup>-1</sup>.

【0095】実施例38

2,4-ジメトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2,4-ジメトキシ安息

香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点264-266℃

元素分析値: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>・1/10H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.08	4.77	18.67
実測値:	60.17	4.59	18.43

MS (FAB): 299 (M<sup>+</sup>+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.86 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.71 (1H, dd, J=1.9, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.29 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=4.9 Hz), 10.55 (1H, brs), 13.58 (1H, brs). IR (KBr): 3331, 1678, 1597, 1539, 1514, 1255 cm<sup>-1</sup>.

【0096】実施例39

2,4-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2,4-ジフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点239-241℃

元素分析値: C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>・1/2H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.13	3.20	19.78
実測値:	55.36	3.39	19.68

MS (FAB): 275 (M<sup>+</sup>+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.28 (1H, dd, J=8.3, 8.7 Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.2, 9.3 Hz), 7.79 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.84 (1H, d, J=6.9, 8.3 Hz), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=5.4 Hz), 11.04 (1H, brs), 13.59 (1H, brs). IR (KBr): 3433, 1695, 1674, 1595, 1510 cm<sup>-1</sup>.

【0097】実施例40

2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・3/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-ニトロ-4-トリフルオロメチル安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値: C<sub>14</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>・3/10H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	47.14	2.43	19.53
実測値:	47.36	2.83	19.15

MS (EI): 352 (M<sup>+</sup>+1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.80

(1H, d, J=5.3Hz), 8.14 (1H, d, J=5.3Hz), 8.28 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=5.3Hz), 8.46 (1H, d, J=5.3Hz), 8.59 (1H, s), 11.34 (1H, brs), 13.65 (1H, brs). IR (KBr): 3049, 1674, 1618, 1544, 1511, 1432, 1407, 1358, 1323, 1265, 1249 cm<sup>-1</sup>.

【0098】実施例41

2, 4-ビス(トリフルオロメチル)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2, 4-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値: C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	48.14	2.15	14.97
実測値:	48.21	2.53	14.89

MS (FAB): 375 (M<sup>+</sup>+1). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.81 (1H, d, J=5.3Hz), 8.10 (1H, d, J=7.8Hz), 8.10 (1H, d, J=7.8Hz), 8.26-8.31 (2H, m), 8.45 (1H, d, J=5.3Hz), 11.32 (1H, brs), 13.64 (1H, brs). IR (KBr): 3325, 1684, 1620, 1593, 1512, 1327, 1132 cm<sup>-1</sup>.

【0099】実施例42

2-メトキシ-4-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-メトキシ-4-メチルチオ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点260-262℃(分解)

元素分析値: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S・1/5H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.60	4.56	17.62
実測値:	57.12	4.64	16.99

MS (EI): 314 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.56 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.99 (1H, d, J=8.3Hz), 7.06 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.8Hz), 7.89 (1H, d, J=5.4Hz), 8.31 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=5.4Hz), 10.62 (1H, brs), 13.58 (1H, brs). IR (KBr): 3335, 1670, 1620, 1593, 1331, 1294, 1277 cm<sup>-1</sup>.

【0100】実施例43

5-メチル-2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに5-メチル-2-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.56	3.73	23.56
実測値:	56.68	4.06	23.55

MS (EI): 297 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 7.61 (1H, d, J=5.3Hz), 7.67 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=5.3Hz), 8.14 (1H, d, J=5.3Hz), 8.32 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=5.3Hz), 11.23 (1H, brs), 13.59 (1H, brs). IR (KBr): 2982, 1691, 1590, 1523, 1463, 1436, 1265 cm<sup>-1</sup>.

【0101】実施例44

5-クロロ-2-ニトロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに5-クロロ-2-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	49.15	2.54	22.04
実測値:	48.92	2.88	21.71

MS (EI): 318 (M<sup>+</sup>+1). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.78 (1H, d, J=5.3Hz), 7.89-7.91 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=5.3Hz), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=5.3Hz), 8.44 (1H, d, J=5.3Hz), 11.29 (1H, brs), 13.62 (1H, brs). IR (KBr): 3059, 1709, 1692, 1626, 1607, 1589, 1569, 1527, 1510, 1469, 1418, 1390, 1345 cm<sup>-1</sup>.

【0102】実施例45

2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2, 6-ジフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点275-276℃

元素分析値:  $C_{11}H_8F_2N_4O \cdot 1/10H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.57	2.99	20.30
実測値:	56.37	3.22	19.93

MS (FAB): 275 ( $M^+ + 1$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.28-7.32 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 11.42 (1H, brs), 13.65 (1H, brs). IR (KBr): 3296, 1701, 1626, 1554, 1336, 1305  $cm^{-1}$ .

#### 【0103】実施例46

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-ナフトレンカルボキサミド・1/5水和物  
2-メチル安息香酸の代わりに1-ナフトレンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点266-269°C

元素分析値:  $C_{17}H_{12}N_4O \cdot 1/5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.94	4.28	19.19
実測値:	70.27	4.36	19.67

MS (EI): 288 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.59-7.67 (3H, m), 7.86 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.04-8.19 (3H, m), 8.42 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 11.21 (1H, brs), 13.56 (1H, brs). IR (KBr): 3115, 1660, 1622, 1591, 1516, 1329  $cm^{-1}$ .

#### 【0104】実施例47

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジンカルボキサミド  
2-メチル安息香酸の代わりに2-ピリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点245-246°C

元素分析値:  $C_{12}H_8N_6O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.25	3.79	29.27
実測値:	60.30	3.74	29.27

MS (EI): 239 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.76-7.78 (2H, m), 8.12 (1H, dd,  $J=7.3, 7.3$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.38 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.81 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 11.09 (1H, brs), 13.60 (1H, brs). IR (KBr): 3051, 1711,

1617, 1594, 1509, 1467, 1438, 1327, 1294  $cm^{-1}$ .

#### 【0105】実施例48

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミド  
2-メチル安息香酸の代わりに3-ピリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点273-276°C

元素分析値:  $C_{13}H_9N_5O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.25	3.79	29.27
実測値:	60.18	3.55	29.17

MS (EI): 239 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.59-7.62 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.40 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.81 (1H, dd,  $J=1.0, 4.4$  Hz), 9.14 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 11.01 (1H, brs), 13.56 (1H, brs). IR (KBr): 1699, 1624, 1593, 1514, 1481, 1329  $cm^{-1}$ .

#### 【0106】実施例49

2-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-メチルチオ-3-ピリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点236-239°C

元素分析値:  $C_{13}H_{11}N_5OS \cdot 1/2H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	53.05	4.11	23.79
実測値:	53.32	4.21	23.50

MS (EI): 285 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.48 (3H, s), 7.30 (1H, dd,  $J=4.8, 7.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 11.07 (1H, brs), 13.57 (1H, brs). IR (KBr): 3036, 1689, 1591, 1388, 1325, 1298, 1282  $cm^{-1}$ .

#### 【0107】実施例50

2,6-ジメトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-ピリジンカルボキサミド・1/5水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2,6-ジメトキシ-3-ピリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>260°C

元素分析値:  $C_{14}H_{13}N_3O_3 \cdot 1/5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.52	4.46	23.12
実測値:	55.73	4.39	23.07

MS (EI): 299 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 (3H, s), 4.12 (3H, s), 6.58 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.30 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 10.50 (1H, brs), 13.61 (1H, brs). IR (KBr): 3109, 1691, 1595, 1535, 1485, 1329, 1298  $cm^{-1}$ .

#### 【0108】実施例51

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-ビリジンカルボキサミド  
2-メチル安息香酸の代わりに4-ビリジンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $>280^\circ C$

元素分析値:  $C_{12}H_8N_4O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.25	3.79	29.27
実測値:	60.25	3.56	29.39

MS (EI): 239 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.72 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.83 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 11.05 (1H, brs), 13.60 (1H, brs). IR (KBr): 3134, 1701, 1593, 1438, 1325, 1274  $cm^{-1}$ .

#### 【0109】実施例52

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド  
2-メチル安息香酸の代わりに3-フランカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $242^\circ C$

元素分析値:  $C_{11}H_8N_4O_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.89	3.53	24.55
実測値:	57.91	3.73	24.52

MS (EI): 228 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.05 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.85 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.54 (1H, s), 10.43-10.44 (1H, brs), 13.52-13.54 (1H, brs). IR (KBr): 3068, 1694, 1625, 1602, 15

73, 1512, 1416, 1377  $cm^{-1}$ .

#### 【0110】実施例53

2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-メチル-3-フランカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $226-228^\circ C$

元素分析値:  $C_{12}H_{11}N_4O_3 \cdot 1/2H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.41	4.29	22.70
実測値:	58.70	4.43	22.50

MS (EI): 242 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.52 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 10.25 (1H, brs), 13.51 (1H, brs). IR (KBr): 3121, 1648, 1625, 1600, 1536, 1514, 1328, 1303  $cm^{-1}$ .

#### 【0111】実施例54

2,5-ジメチル-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド・1/2水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2,5-ジメチル-3-フランカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $182-186^\circ C$

元素分析値:  $C_{14}H_{13}N_4O_3 \cdot 1/2H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.86	4.94	21.12
実測値:	58.40	5.06	21.07

MS (EI): 256 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (3H, s), 2.56 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.34 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.14 (1H, brs), 13.40 (1H, brs). IR (KBr): 3487, 3265, 1693, 1672, 1575, 1508, 1327  $cm^{-1}$ .

#### 【0112】実施例55

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-フランカルボキサミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2-フロイルクロリドを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点 $225^\circ C$



元素分析値:  $C_{11}H_8N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.89	3.53	24.55
実測値:	57.92	3.68	24.70

MS (EI): 228 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.28 (1H, dd,  $J=1.0, 4.0$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 8.35 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.67-10.69 (1H, br s), 13.52-13.54 (1H, br s). IR (KBr): 3422, 3127, 3101, 3034, 2967, 2897, 2837, 2785, 1699, 1621, 1598, 1582, 1513, 1473, 1435, 1406, 1379, 1325, 1300, 1277, 1240, 1229, 1215, 1169, 1160, 1131, 1087, 1074, 1051  $cm^{-1}$ .

【0113】実施例56

N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフェンカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-チオフェンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点235℃

元素分析値:  $C_{11}H_8N_4OS$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.09	3.30	22.94
実測値:	53.99	3.49	22.62

MS (EI): 244 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.63-7.71 (3H, m), 8.39-8.41 (2H, m), 8.50 (1H, s), 10.57 (1H, br s), 13.53 (1H, br s). IR (KBr): 3054, 2974, 1691, 1622, 1598, 1536, 1506, 1410, 1379, 1328  $cm^{-1}$ .

【0114】実施例57

2-ブロモ-5-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-3-チオフェンカルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-ブロモ-5-メチル-3-チオフェンカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>280℃MS (EI): 336 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.46 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.82 (1H, br s), 13.55 (1H, br s). IR (KBr):

3373, 1693, 1595, 1533, 1514, 1331  $cm^{-1}$ .

【0115】実施例58

5-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-イソキサゾールカルボキサミド  
2-メチル安息香酸の代わりに5-メチル-4-イソキサゾールカルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点221-225℃ (分解)

元素分析値:  $C_{11}H_8N_6O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.32	3.73	28.79
実測値:	54.15	3.97	28.60

MS (EI): 243 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.71 (3H, s), 7.63 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.35 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 9.15 (1H, s), 10.55 (1H, br s), 13.57 (1H, br s). IR (KBr): 3117, 1699, 1624, 1591, 1510, 1327, 1242  $cm^{-1}$ .

【0116】実施例59

2, 3-ジヒドロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-ベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値:  $C_{16}H_{12}N_4O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	64.28	4.32	19.99
実測値:	64.02	4.44	19.79

MS (EI): 280 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.33 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 4.86 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.03 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.39 (1H, br s), 13.63 (1H, br s). IR (KBr): 3120, 1689, 1595, 1546, 1517, 1437, 1416  $cm^{-1}$ .

【0117】実施例60

5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-ベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりに5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-ベンゾ[*b*]フラン-7-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値:  $C_{18}H_{13}ClN_4O_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.45	3.99	17.04
実測値:	58.05	4.07	17.00

MS (EI): 328 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (3H, d,  $J=5.9$ Hz), 3.42-3.49 (2H, m), 5.27-5.30 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=5.3$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=5.3$ Hz), 10.39 (1H, brs), 13.65 (1H, brs). IR (KBr): 2976, 1690, 1626, 1592, 1545, 1514, 1446, 1385  $cm^{-1}$ .

#### 【0118】実施例61

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド・1/4水和物  
6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸 (1.0g)、4-アミノピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン (1.0g) およびトリエチルアミン (1.1g) のDMF (20ml) 溶液に、ジエチルリン酸シアニド (1.0g) を加え、1時間攪拌した後、一昼夜室温で放置した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄することにより、標題化合物 (110.0mg) を淡黄色結晶として得た。融点>260℃

元素分析値:  $C_{18}H_{13}ClN_4O_2 \cdot 1/4H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	53.90	3.77	20.95
実測値:	53.84	3.72	20.67

MS (EI): 329 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.62 (2H, brt), 4.31 (2H, brt), 6.45 (1H, s), 6.75 (1H, d,  $J=2.5$ Hz), 6.82 (1H, d,  $J=2.5$ Hz), 7.85 (1H, d,  $J=4.5$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 10.74 (1H, brs), 13.53 (1H, brs). IR (KBr): 3298, 1684, 1622, 1593, 1520  $cm^{-1}$ .

#### 【0119】実施例62

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキ

#### サミド・1/4水和物

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点>270℃

元素分析値:  $C_{20}H_{17}N_4O_2 \cdot 1/4H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.51	4.32	19.38
実測値:	56.56	4.77	18.99

MS (EI): 357 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (6H, s), 3.12 (2H, s), 6.56 (1H, brs), 6.80 (1H, d,  $J=2.9$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=4.8$ Hz), 10.57 (1H, brs), 13.62 (1H, brs). IR (KBr): 3358, 1665, 1620, 1590, 1540, 1512, 1312  $cm^{-1}$ .

#### 【0120】実施例63

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド  
6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点>260℃

元素分析値:  $C_{19}H_{14}N_4O_2 \cdot Cl$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.90	4.10	20.37
実測値:	55.30	4.20	20.61

MS (EI): 343 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.91 (3H, s), 3.35 (2H, t,  $J=4.4$ Hz), 4.38 (2H, brt), 6.84 (1H, d,  $J=2.5$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 10.75 (1H, brs), 13.57 (1H, brs). IR (KBr): 3325, 1684, 1620, 1591, 1539, 1516, 1263  $cm^{-1}$ .

#### 【0121】実施例64

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 4-ジメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-

3, 4-ジヒドロ-2, 4-ジメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点>260℃

元素分析値:  $C_{17}H_{18}N_5O_2$  C1として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.07	4.51	19.57
実測値:	57.52	4.68	19.65

MS (EI): 357 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.29 (3H, d, J=8.0 Hz), 2.86 (3H, s), 3.03 (1H, m), 3.41 (1H, m), 4.47 (1H, brs), 6.85 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.91 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.35 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=8.0 Hz), 10.

元素分析値:  $C_{18}H_{18}N_5O_2$  C1として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.14	4.88	18.84
実測値:	57.79	4.84	18.48

MS (EI): 371 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.32 (6H, s), 2.95 (3H, s), 3.14 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.31 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=4.8 Hz), 10.58 (1H, brs), 13.60 (1H, brs). IR (KBr): 3329, 3038, 1682, 1591, 1514, 1267 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0123】実施例66

元素分析値:  $C_{22}H_{17}Cl_2N_5O_2 \cdot 1/2H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.63	3.91	15.12
実測値:	57.40	3.94	15.24

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.52 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.85 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.79 (1H, brs), 13.57 (1H, brs). IR (KBr): 3333, 1685, 1516, 1489, 1263 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0124】実施例67

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド  
6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロモ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾ

66 (1H, brs), 13.59 (1H, brs). IR (KBr): 3317, 1678, 1591, 1512, 1329 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0122】実施例65

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2, 4-トリメチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 2, 4-トリメチル-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点>260℃

6-クロロ-4-(4-クロロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド・1/2水和物

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-4-(4-クロロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点250℃

オキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 2.91 (2H, s), 4.38 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.75 (1H, brs), 13.57 (1H, brs).

#### 【0125】実施例68

3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに3, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-メチル-2H-1, 4-ベンゾ

オキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点 $>260^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.12	5.05	20.64
実測値:	59.82	5.03	20.31

MS (EI): 339 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.89 (3H, s), 3.32 (2H, brt), 3.72 (3H, s), 4.38 (2H, brt), 6.42 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 10.72 (1H, brs), 13.57 (1H, brs). IR (KBr): 3317, 1680, 1595, 1543, 1518, 1379, 1332, 1273  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0126】実施例69

3, 4-ジヒドロ-4-メチル-6-メチルチオ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに3, 4-ジヒドロ-4-メチル-6-メチルチオ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点 $263-265^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.45	4.82	18.70
実測値:	57.56	4.88	18.93

MS (EI): 355 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.82 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 10.72 (1H, brs), 13.59 (1H, brs). IR (KBr): 3321, 1680, 1591, 1541, 1332, 1269  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0127】実施例70

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボキサミド・1水和物

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸の代わりに6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-

1, 4-ベンゾオキサジン-8-カルボン酸を使用したこと以外は、実施例61と同様にして製造した。融点 $>270^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	52.40	3.57	19.10
実測値:	52.71	3.37	18.69

MS (FAB): 358 ( $\text{M}^+ + 1$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.38 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 10.89 (1H, brs), 13.59 (1H, brs). IR (KBr): 3342, 3101, 1691, 1585, 1529, 1466, 1371  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0128】実施例71

2-メトキシ-N-メチル-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
ベンゾイルクロリドの代わりに2-メトキシベンゾイルクロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに既存の方法により合成した4-アミノ-1-トリフェニルメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして2-メトキシ-N-(1-トリフェニルメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミドを製造した。得られた2-メトキシ-N-(1-トリフェニルメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (230mg) とカリウム-tert-ブトキシド (151mg) のDMF (20ml) 溶液にヨウ化メチル (255mg) を加え、 $45^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより2-メトキシ-N-メチル-N-(1-トリフェニルメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (230mg) を得た。得られた2-メトキシ-N-メチル-N-(1-トリフェニルメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (160mg) とギ酸 (2ml) を室温で2時間攪拌し、析出物を濾別した後、濾液に飽和重曹水を加えた。この濾液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物 (6.9mg) を淡褐色結晶として得た。融点 $176-178^{\circ}\text{C}$

MS (EI): 282 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3

H, s), 3.46 (3H, s), 6.77 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.86 (1H, dd,  $J=7.3, 7.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=7.8, 8.3$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.13 (1H, brs), 8.27 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 13.66 (1H, brs).

#### 【0129】実施例72

2-メトキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
実施例7で得られた2-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (500mg) とカリウム-*t*-ブトキシド (627mg) のDMF (18ml) 溶液にヨウ化メチル (1g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、析出した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標題化合物の白色結晶 (23mg) を得た。融点  $176-178^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	63.82	5.00	19.85
実測値:	63.76	5.05	19.75

MS (EI): 282 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.93 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=7.3, 7.8$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=6.8, 6.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.77 (1H, brs). IR (KBr): 3325, 1682, 1614, 1537, 1336, 1302  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0130】実施例73

2-メトキシ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリジン-4-イル)ベンズアミド  $\cdot 1/5$  水和物

元素分析値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	66.90	5.61	15.60
実測値:	66.58	5.86	15.89

MS (EI): 269 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.96 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.44 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.06 (3H, s), 6.33 (1H, brs), 6.68 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.24-7.27 (2H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=8.3, 8.4$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=$

2-メチル安息香酸の代わりに2-メトキシ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点  $259^{\circ}\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.22	4.21	25.67
実測値:	57.04	4.43	25.68

MS (EI): 269 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.99 (3H, s), 7.14 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.62 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 11.05 (1H, brs), 13.96 (1H, brs). IR (KBr): 1703, 1599, 1503, 1481, 1466, 1440, 1286  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0131】実施例74

2-メトキシ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

実施例75で得られた2-メトキシ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (0.2g) と10%パラジウム炭素 (0.2g) のDMF (1ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3ml) を加え、水素雰囲気下、 $50^{\circ}\text{C}$ 、10気圧で6時間加熱攪拌した。不溶物をセライト濾過して除去し、次いで溶媒を減圧留去した。残留物のメタノール (10ml) 溶液にナトリウムメトキシドの水溶液を加えアルカリ性にし、次いで溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール=9:1) により精製し、メタノール-酢酸エチルにより再結晶することにより標題化合物 (0.1g) を無色結晶として得た。融点  $251^{\circ}\text{C}$

8.4Hz), 9.96-10.05 (1H, brs). IR (KBr): 3356, 3075, 3011, 1680, 1613, 1592, 1537, 1512, 1495, 1483  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0132】実施例75

2-メトキシ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-メトキシ安息香酸を

使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点252℃

元素分析値:  $C_{15}H_{11}N_3O_2$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 67.40 4.90 15.72

実測値: 67.32 4.93 15.61

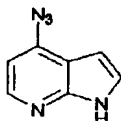
MS (EI): 267 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.13 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.40 (1H, t,  $J=3.0$  Hz), 7.55-7.60 (1H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=1.4, 7.3$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 10.43 (1H, brs), 11.68 (1H, brs). IR (KBr): 3071, 3006, 1680, 1613, 1592, 1538, 1512, 1496, 1538, 1512, 1496, 1482, 1338  $cm^{-1}$ .

#### 【0133】原料合成例1

4-アジド-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

【0134】

【化10】



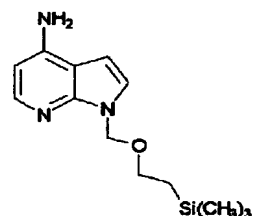
【0135】既存の方法により得られる、4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (16.0g) のジメチルホルムアミド (150ml) 溶液に、アジ化ナトリウム (10.2g) と塩化アンモニウム (8.40g) を加え、100℃で8時間攪拌した。反応溶液を室温まで戻し、水 (300ml) を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標題化合物 (11.3g) を褐色固体として得た。 $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.45 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 11.85 (s, 1H)

#### 【0136】原料合成例2

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

【0137】

【化11】



【0138】0℃で4-アジド-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (10.0g) のジメチルホルムアミド (75ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (16.4ml) と2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (12.6g) を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液に水 (300ml) を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4-アジド-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの粗生成物 (18.2g) を得た。得られた4-アジド-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの粗生成物をイソプロピルアルコール (150ml) に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (2.35g) をゆっくり加えた。反応溶液を室温で6時間攪拌した後、水 (200ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶することにより、標題化合物 (12.2g) を淡褐色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : -0.09 (s, 9H), 0.81 (t,  $J=8$  Hz, 2H), 3.47 (t,  $J=8$  Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.19 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.56 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=5$  Hz, 1H)

#### 【0139】実施例76

2-フルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

4-アミノ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (500mg) とトリエチルアミン (634mg) のTHF (20ml) 溶液に、室温で、2-フルオロベンゾイルクロリド (497mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液に水 (50ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた抽出液を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、2-フルオロ-N-(1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド (12.2g) を淡褐色結晶として得た。

ル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル}ベンズアミド(727mg)を無色結晶として得た。上記で得られた2-フルオロ-N-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル}ベンズアミドに4規定塩酸-ジオキサン溶液(30ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、アルカリ性になるまで炭酸カリウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた抽出液を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物に水(30ml)とメタノール(15ml)と酢酸ナトリウム(6.0g)を加え、1時間加熱還流した。水(100ml)を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、得られた抽出液を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶することにより、標題化合物(225mg)を無色結晶として得た。融点235-237℃(分解)

MS(EI): 255 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.79(1H, s), 7.30-7.40(3H, m), 7.60(1H, br. q, J=7Hz), 7.71(1H, t, J=7Hz), 7.84(1H, d, J=5Hz), 8.15(1H, d, J=5Hz), 10.54(1H, s), 11.63(1H, brs).

#### 【0140】実施例77

N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりにベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点234-235℃(分解)

MS(EI): 237 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.80(1H, s), 7.37(1H, s), 7.50-7.65(3H, m), 7.69(1H, d, J=5Hz), 7.98(2H, d, J=7Hz), 8.16(1H, d, J=5Hz), 10.39(1H, s), 11.51(1H, brs).

#### 【0141】実施例78

2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/3水和物

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点>225℃(分解)

MS(EI): 271, 273 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.82(1H, s), 7.35(1H, s), 7.45-7.65(4H, m), 7.86(1H, brs), 8.15(1H, d, J=5Hz), 10.70(1H, s), 11.63(1H, brs).

#### 【0142】実施例79

2-ブロモ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-ブロモベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点239-241℃(分解)  
MS(EI): 315, 317 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.81(1H, s), 7.34(1H, brs), 7.44(1H, t, J=6Hz), 7.51(1H, t, J=7Hz), 7.59(1H, d, J=6Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=5Hz), 8.15(1H, d, J=5Hz), 10.68(1H, s), 11.61(1H, brs).

#### 【0143】実施例80

2-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-メチルベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点240-241℃

MS(EI): 251 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.42(3H, s), 6.84(1H, s), 7.34(3H, brs), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, brs), 8.15(1H, brs), 10.50(1H, s), 11.59(1H, brs).

#### 【0144】実施例81

2-トリフルオロメチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・2/3水和物

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-トリフルオロメチルベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点239-241℃

MS(EI): 305 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.78(1H, d, J=3Hz), 7.36(1H, d, J=3Hz), 7.70-7.90(5H, m), 8.16(1H, d, J=5Hz), 10.77(1H, s), 11.65(1H, brs).

#### 【0145】実施例82

2-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-ニトロベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点>270℃(分解)

MS(EI): 282 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.74(1H, s), 7.37(1H, d, J=3Hz), 7.7

5-7.85 (3H, m), 7.91 (1H, t, J=7Hz), 8.17 (1H, d, J=5Hz), 8.22 (1H, d, J=8Hz), 10.81 (1H, s), 11.65 (1H, brs).

【0146】実施例83

2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点>250℃

MS (EI): 273 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.76 (1H, s), 7.27 (2H, t, J=8Hz), 7.37 (1H, d, J=3Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=5Hz), 8.17 (1H, d, J=5Hz), 10.93 (1H, s), 11.68 (1H, brs).

【0147】実施例84

2, 3, 6-トリフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2, 3, 6-トリフルオロベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点>250℃ (分解)

MS (EI): 291 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.75 (1H, s), 7.35 (1H, brt, J=8Hz), 7.41 (1H, t, J=3Hz), 7.65-7.80 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=5Hz), 8.19 (1H, d, J=5Hz), 11.02 (1H, s), 11.73 (1H, brs).

【0148】実施例85

3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点>270℃ (分解)

MS (EI): 307, 309 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.84 (1H, s), 7.45-7.55 (2H, m), 7.96 (2H, br. d, J=5Hz), 8.29 (1H, d, J=5Hz), 11.10 (1H, s), 11.82 (1H, brs).

【0149】実施例86

2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/5水和物

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2, 6-ジフルオロ-3-メチルベンゾイルクロリドを使用した

こと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点>260℃ (分解)

MS (EI): 287 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.37 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.26 (1H, t, J=8Hz), 7.47 (1H, s), 7.58 (1H, q, J=7Hz), 7.96 (1H, d, J=5Hz), 8.27 (1H, d, J=5Hz), 11.00 (1H, s), 11.77 (1H, brs).

【0150】実施例87

メチル 2-[N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート・塩酸塩  
氷冷下メタノール (20ml) に塩化チオニル (775 μl) を加え15分間攪拌した。この溶液に、実施例22で得られた2-[N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)カルバモイル]安息香酸 (1.0 g) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液中に析出した結晶を濾取し、メタノールにて洗浄することにより、標題化合物 (0.64 g) を白色結晶として得た。融点167-170℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.15 (3H, s), 4.50-5.50 (2H, brs), 7.64-7.68 (2H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.98-8.10 (2H, m), 8.61 (1H, m), 8.71 (1H, m), 11.58 (1H, brs).

【0151】実施例88

2, 5-ジクロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2, 5-ジクロロベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点>260℃ (分解)

MS (EI): 305, 307 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.79 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=2.9, 2.9Hz), 7.62 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.85 (1H, d, J=4.9Hz), 8.16 (1H, d, J=5.4Hz), 10.75 (1H, s), 11.65 (1H, s).

【0152】実施例89

5-ブロモ-2-クロロ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに5-ブロモ-2-クロロベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点>260℃ (分解)

MS (EI): 349, 351 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.79 (1H, dd, J=2.0, 3.5Hz), 7.3



7 (1H, dd,  $J=2.9, 2.9$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=2.5, 8.3$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 10.75 (1H, s), 11.65 (1H, s).

#### 【0153】実施例90

2-クロロ-5-ニトロ-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロ-5-ニトロベンゾイルクロリドを使用したこと以外は、実施例76と同様にして製造した。融点 $>250^{\circ}\text{C}$  (分解)

MS (EI): 316, 318 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.77 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.87 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.37 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 10.85 (1H, s), 11.68 (1H, s).

#### 【0154】実施例91

4-(1-アミノエチル)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-ナフタレンカルボキサミド・2臭化水素酸塩

1, 4-ナフタレンジカルボン酸 (28.1 g) のメタノール (200 ml) 溶液に25%塩酸-メタノール (50 ml) を加え、5時間加熱還流した。反応終了確認後、反応液を減圧下濃縮し、クロロホルムを加えた。この溶液を飽和重曹水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) にて精製することで1, 4-ナフタレンジカルボン酸 ジメチルエステル (28.7 g) を得た。融点 $64-66^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (6H, s), 7.63 (2H, dd,  $J=3.4, 6.9$  Hz), 8.06 (2H, s), 8.81 (2H, dd,  $J=3.4, 6.9$  Hz).

【0155】上記で得られた1, 4-ナフタレンジカルボン酸 ジメチルエステル (28.7 g) のメタノール (240 ml) 溶液に、水酸化バリウム8水和物 (19 g) を加え、室温下6時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、10%塩酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して、残留物を再結晶 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) することで4-メトキシカルボニルナフタレン-1-カルボン酸 (25 g) を得た。融点 $149-150^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

4.03 (3H, s), 7.67 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.81 (1H, m), 9.02 (1H, m).

上記で得られた4-メトキシカルボニルナフタレン-1-カルボン酸 (25 g) のジクロロメタン (400 ml) 溶液に塩化チオニル (12 ml) を加え、5時間加熱還流した。反応終了確認後、反応溶液を減圧下濃縮し、酸クロリド (27.7 g) を得た。得られた酸クロリド (7.14 g) のTHF (250 ml) 溶液に、氷冷下3Mメチルマグネシウムプロミド-エーテル溶液 (9.6 ml) を加え、同温で3時間攪拌した。反応終了確認後、反応液に5%塩酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) にて精製することで4-アセチルナフタレン-1-カルボン酸 メチルエステル (3.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.73 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.62 (2H, m), 7.79 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 8.49 (1H, m), 8.82 (1H, m).

【0156】上記で得られた4-アセチルナフタレン-1-カルボン酸 メチルエステル (4.0 g) のエタノール (100 ml) 溶液にヒドロキシリブアミン塩酸塩 (1.4 g)、酢酸ナトリウム (2.2 g) を加え、4時間加熱還流した。反応終了確認後、反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して4-(1-ヒドロキシイミノエチル)ナフタレン-1-カルボン酸 メチルエステル (4.0 g) を得た。得られた4-(1-ヒドロキシイミノエチル)ナフタレン-1-カルボン酸 メチルエステル (200 mg)、ラネ-ニッケル (300 mg) のメタノール (10 ml) 溶液を $40-50^{\circ}\text{C}$ 、15気圧、5時間水素添加を行った。反応終了確認後、セライトろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=10:1) にて精製することで4-(1-アミノエチル)ナフタレン-1-カルボン酸 メチルエステル (170 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 3.98 (3H, s), 4.99 (1H, q,  $J=6.8$  Hz), 7.57 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.14-8.17 (2H, m), 8.94 (1H, m).

【0157】上記で得られた4-(1-アミノエチル)ナフタレン-1-カルボン酸 メチルエステル (140

mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.13ml)のジクロロメタン(6ml)溶液に、氷冷下クロロギ酸ベンジルエステル(0.1ml)を加え、1.5時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水にあげ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製することで4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ナフタレン-1-カルボン酸メチルエステル(220mg)を得た。融点90-91℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.62 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.98 (3H, s), 5.05-5.16 (3H, m), 5.69 (1H, m), 7.30-7.38 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.57-7.63 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ).

上記で得られた4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ナフタレン-1-カルボン酸メチルエステル(180mg)のメタノール(3ml)溶液に、水酸化ナトリウム(30mg)の水溶液(2ml)を加え、50℃で3.5時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水にあげ、酢酸エチルにて洗浄した。水層に5%塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)させることで4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ナフタレン-1-カルボン酸(150mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.46 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.01 (2H, s), 5.53 (1H, m), 7.30-7.35 (4H, m), 7.58-7.66 (3H, m), 8.08-8.14 (2H, m), 8.24 (1H, m), 8.89 (1H, m), 13.07 (1H, brs).

【0158】上記で得られた4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ナフタレン-1-カルボン酸(120mg)のジクロロメタン(5ml)溶液に、塩化チオニル(0.04ml)を加え、2時間加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残留物の塩化メチレン(3ml)溶液を、4-アミノ-1-( $\text{t}$ -ブトキシカルボニル)ピロロ[2,3- $b$ ]ピリジン(90mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.12ml)のジクロロメタン(4ml)溶液に加え、2.5時間加熱還流した。反応終了確認後、反応液を水にあげ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸

エチル=5:1)にて精製することでN-[1-( $\text{t}$ -ブトキシカルボニル)ピロロ[2,3- $b$ ]ピリジン-4-イル]-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-1-ナフタレンカルボキサミド(40mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.62 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.65 (9H, s), 5.04-5.13 (3H, m), 5.21 (1H, m), 5.66 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.20-7.35 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.57-7.61 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, m), 8.10-8.20 (2H, m), 8.37 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ).

【0159】上記で得られたN-[1-( $\text{t}$ -ブトキシカルボニル)ピロロ[2,3- $b$ ]ピリジン-4-イル]-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-1-ナフタレンカルボキサミド(40mg)の25%臭化水素-酢酸(5ml)溶液を室温下45分攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残留物をエタノール-酢酸エチルにて再結晶することで標題化合物(15mg)を得た。融点130-140℃(分解)

MS (EI): 330 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.20-3.40 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.83 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.50-7.70 (4H, m), 7.76 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, m), 9.16-8.20 (2H, m), 8.28 (1H, m), 10.70 (1H, s), 11.60 (1H, s).

#### 【0160】実施例92

N-(1H-ピロロ[2,3- $b$ ]ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-メチル-6-イソキノリンカルボキサミド・2塩酸塩・1水和物  
ベンゾイルクロリドの代わりに2-ベンジルオキシカルボニル-6-カルボニルクロリド-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを使用し、4-アミノピラゾロ[3,4- $b$ ]ピリジンの代わりに4-アミノ-1-( $\text{t}$ -ブトキシカルボニル)-1H-ピロロ[2,3- $b$ ]ピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にしてN-(1-( $\text{t}$ -ブトキシカルボニル)-1H-ピロロ[2,3- $b$ ]ピリジン-4-イル)-2-ベンジルオキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-メチル-6-イソキノリンカルボキサミドを製造した。得られたN-(1-( $\text{t}$ -ブトキシカルボニル

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-ベンジルオキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-メチル-6-イソキノリンカルボキサミド(350mg)とギ酸(8ml)を室温で30分間攪拌した後、ギ酸を減圧留去し、クロロホルムを加えた。得られた溶液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄することにより、N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-ベンジルオキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-メチル-6-イソキノリンカルボキサミド(220mg)を白色結晶として得た。得られたN-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-ベンジルオキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-メチル-6-イソキノリンカルボキサミド(220mg)と10%パラジウム炭素(100mg)のメタノール、塩酸混合溶液を、水素雰囲気下、室温下、常圧で1時間攪拌した。反応終了確認後、セライト通過し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、メタノールで洗浄することにより、標題化合物(100mg)を白色結晶として得た。融点280℃(分解)

#### 【0161】実施例93

2-アジド-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

実施例19で得られた2-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド(2.0g)の3規定塩酸溶液(15ml)に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム(0.61g)を加えた。10分攪拌後、アジ化ナトリウム(0.58g)を加え1時間攪拌した。ナトリウムメトキシドで塩基性にした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(450mg)を得た。融点196℃

元素分析値:  $C_{11}H_8N_7O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	55.91	3.25	35.11
実測値:	55.87	3.55	35.12

MS(EI): 279 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.34 (1H, t,  $J=7.3$ Hz), 7.48 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 8.41 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 10.94 (1H, brs), 13.58 (1H, brs). IR(KBr): 3316, 2316, 1687, 1620, 1596, 1537, 1511, 1331  $cm^{-1}$ .

#### 【0162】実施例94

元素分析値:  $C_{12}H_9N_2OCl$ として

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

2-アセチルアミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド

実施例19で得られた2-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド(0.6g)のDMF(6ml)溶液に、トリエチルアミン(0.72g)とアセチルクロリド(0.37g)を加えた。4時間攪拌後、酢酸エチル(50ml)を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)にて精製することにより、標題化合物(50mg)を得た。融点>260℃

MS(EI): 295 ( $M^+$ ).

$^1H$ -NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (3H, s), 7.27 (1H, t,  $J=7.3$ Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.3$ Hz), 7.71-7.73 (2H, m), 7.82 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 8.39-8.40 (2H, m), 10.08 (1H, brs), 10.92 (1H, brs), 13.51 (1H, brs).

#### 【0163】実施例95

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-チオフェンカルボキサミド

ベンゾイルクロリドの代わりにチオフェン-2-カルボニルクロリドを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点244℃

元素分析値:  $C_{11}H_6N_4OS$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.09	3.30	22.94
実測値:	54.05	3.50	22.75

MS(EI): 244 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.28 (1H, dd,  $J=4.9$ , 3.4Hz), 7.59 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 7.95 (1H, dd,  $J=4.9$ , 1.0Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=3.4$ , 1.0Hz), 8.37 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=5.4$ Hz), 10.71 (1H, brs), 13.55 (1H, brs).

#### 【0164】実施例96

2-クロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロベンゾイルクロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点163-164℃

計算値: 61.94 3.89 12.04  
 実測値: 61.93 3.96 12.12

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.33-7.45 (3H, m), 7.58 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.47 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s).

【0165】実施例97

2-メトキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  として

C (%) H (%) N (%)  
 計算値: 68.41 5.30 12.27  
 実測値: 68.35 5.31 12.21

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=6.8$ , 7.3Hz), 7.18 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.50-7.54 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.69 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.44 (2H, dd,  $J=1.5$ , 5.9Hz), 10.45 (1H, br s). IR (KBr): 3325, 1687, 158

元素分析値:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$  として

C (%) H (%) N (%)  
 計算値: 59.26 3.73 17.28  
 実測値: 59.55 3.60 17.32

MS (EI): 243 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.63 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.76-7.81 (2H, m), 7.90 (1H, dd,  $J=7.3$ , 7.4Hz), 8.19 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.49 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 11.05 (1H, br s).

【0167】実施例99

2-メチルチオ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチルチオ安息香酸 (1.68g) と 4-アミノピ

元素分析値:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$  として

C (%) H (%) N (%)  
 計算値: 63.91 4.95 11.47  
 実測値: 63.61 5.15 11.22

MS (EI): 244 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (3H, s), 7.28 (1H, d,  $J=7.3$ , 7.3Hz), 7.43 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=7.3$ , 7.8Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.45 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 10.71 (1H, br s). IR (KBr): 3215, 1682, 1599, 1294  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot 3/10\text{H}_2\text{O}$  として

ド

ベンゾイルクロリドの代わりに2-メトキシベンゾイルクロリドを使用し、4-アミノピラゾロ [3, 4-b] ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点83-85℃

9, 1523, 1302, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

【0166】実施例98

2-ニトロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-ニトロ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ [3, 4-b] ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点201℃

リジン (940mg) のジクロロメタン (50ml) 溶液にトリエチルアミン (2.02g) と 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (3.82g) を加え1時間加熱還流した。反応終了確認後、反応溶液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製することにより、標題化合物 (324mg) を淡黄色結晶として得た。融点150-154℃

-1.

【0168】実施例100

4-ビニル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド・3/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに4-ビニル安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ [3, 4-b] ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点127-129℃

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	73.22	5.53	12.20
実測値:	73.06	5.36	12.09

MS (EI) : 224 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.43 (1H, d, J=10.7 Hz), 6.02 (1H, d, J=17.6 Hz), 6.84 (1H, dd, J=11.0, 17.9 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.79 (2H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.48 (2H, d, J=5.9 Hz), 10.57 (1H, s).

元素分析値: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	74.98	5.30	9.20
実測値:	74.99	5.37	9.11

MS (EI) : 304 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.21 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.76 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.45 (2H, d, J=6.4 Hz), 10.41 (1H, brs). IR (KBr) : 332

元素分析値: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	59.26	3.73	17.28
実測値:	59.50	3.89	17.34

MS (EI) : 243 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.77 (2H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 8.18 (2H, dd, J=2.2, 7.1 Hz), 8.38 (2H, dd, J=2.3, 7.1 Hz), 8.50 (2H, dd, J=1.7, 4.7 Hz), 10.89 (1H, s).

#### 【0171】実施例103

4-シアノ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド  
2-メチル安息香酸の代わりに4-シアノ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点237-240℃<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.07 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.26 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.43 (2H,

元素分析値: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/2H<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	64.57	4.97	12.55
実測値:	64.40	4.61	12.41

#### 【0173】実施例105

4-[N-(ピリジン-4-イル)カルバモイル]安息香酸 · 6/5水和物

#### 【0169】実施例101

4-ベンジルオキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-ベンジルオキシ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点187-188℃

1, 1672, 1595, 1506, 1252 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0170】実施例102

4-ニトロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに4-ニトロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点240-242℃

d, J=7.8 Hz), 8.78 (2H, d, J=7.8 Hz), 12.13 (1H, s). IR (KBr) : 3050, 2910, 2230, 1691, 1611, 1515, 1270 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0172】実施例104

4-ヒドロキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド · 1/2水和物

実施例101で得られた4-ベンジルオキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド (47.7g) のメタノール (1 L) 溶液に10%パラジウム炭素 (5.0 g) を加え、水素雰囲気下、室温下、常圧で15時間攪拌した。反応終了確認後、セライトろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、メタノール-酢酸エチルを用いて再結晶することにより、標題化合物 (34.0 g) を得た。融点258-260℃

実施例106で得られたメチル 4-[N-(ピリジン-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート (8.3g) のエタノール (200 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウ

ム水溶液(100ml)を加え、50℃で5時間攪拌した。反応終了確認後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物に水(100ml)を加え、1規定塩酸で中和し生

じた析出物を濾取することにより、標題化合物(4.7g)を淡黄色固体として得た。融点>250℃

元素分析値:  $C_{13}H_{10}N_2O_3 \cdot 6/5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	59.18	4.74	10.62
実測値:	59.01	4.72	10.63

MS(EI): 243 ( $M^+ + 1$ ).  $^1H$ -NMR (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.79 (2H, d,  $J=6.6$ Hz), 8.06 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.10 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.50 (2H, d,  $J=6.6$ Hz), 10.75 (1H, s).

【0174】実施例106

メチル 4-[N-(ピリジン-4-イル)カルバモイル]ベンゾエート

2-メチルチオ安息香酸の代わりにテレフタル酸モノメチルエステルを使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点170℃

元素分析値:  $C_{14}H_{12}N_2O_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	65.62	4.72	10.93
実測値:	65.23	4.82	10.87

MS(EI): 256 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.91 (3H, s), 7.81 (2H, d,  $J=6.6$ Hz), 8.09 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.13 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.51 (2H, d,  $J=5.9$ Hz), 10.80 (1H, s).

4-アセチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに4-アセチル安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点182℃

【0175】実施例107

元素分析値:  $C_{14}H_{12}N_2O_2$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.99	5.03	11.66
実測値:	69.87	5.15	11.52

MS(EI): 240 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (3H, s), 7.79 (2H, dd,  $J=1.5$ , 4.9Hz), 8.07-8.13 (4H, m), 8.50 (2H, dd,  $J=1.5$ , 4.9Hz), 10.77 (1H, brs).

ジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点146-149℃

【0177】実施例109

5-ブロモ-2-クロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/3クロロホルム

2-メチル安息香酸の代わりに5-ブロモ-2-クロロ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点220-222℃

【0176】実施例108

2, 4-ジメトキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2, 4-ジメトキシ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリ

元素分析値:  $C_{12}H_8BrClN_2O \cdot 1/3CHCl_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	42.53	2.41	8.06
実測値:	42.53	2.59	8.24

MS(EI): 310, 312 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.57 (1H, t,  $J=8.8$ Hz), 7.70-7.80 (3H, m), 7.93 (1H, d,  $J=2.5$ Hz), 8.56 (2H, d,  $J=6.9$ Hz), 11.17 (1H, s).

2-クロロ-5-トリフルオロメチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点206-208℃

【0178】実施例110

元素分析値:  $C_{13}H_8ClF_3N_2O$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 51.93 2.68 9.32

実測値: 51.92 2.85 9.28

MS (EI): 300, 302 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.68 (2H, d,  $J=6.4$ Hz), 7.86 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.92 (1H, d,  $J=8.3$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.51 (2H, d,  $J=6.4$ Hz), 11.04 (1H, s).

【0179】実施例111

2-クロロ-5-ニトロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $>220^\circ C$  (分解)

元素分析値:  $C_{12}H_8ClN_3O_2$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 51.91 2.90 15.13

実測値: 51.82 3.03 15.04

MS (EI): 277, 279 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.66 (2H, d,  $J=6.3$ Hz), 7.91 (1H, d,  $J=8.7$ Hz), 8.36 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$ Hz), 8.50-8.55 (m, 3

元素分析値:  $C_{14}H_{12}ClN_3O_2 \cdot 9/10H_2O$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 54.96 4.55 13.74

実測値: 55.16 4.54 13.55

MS (EI): 289, 291 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.06 (3H, s), 7.50 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.48 (2H, d,  $J=5.4$ Hz), 10.24 (1H, s), 10.90 (1H, s).

【0181】実施例113

元素分析値:  $C_{13}H_8ClN_3O \cdot 1/10H_2O$ として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 60.17 3.19 16.19

実測値: 60.55 3.34 15.86

MS (FAB): 258, 260 ( $M^+ + 1$ ).  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.65 (2H, d,  $J=5.8$ Hz), 7.84 (1H, d,  $J=8.3$ Hz), 8.03 (1H, d,  $J=6.9$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.50 (2H, d,  $J=5.8$ Hz), 11.02 (1H, s).

元素分析値:  $C_{13}H_{11}N_2O_3ClS$ として

H), 11.09 (s, 1H)

【0180】実施例112

5-アセチルアミノ-2-クロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド・9/10水和物

実施例111で得た2-クロロ-5-ニトロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド (450mg) のDMF (10ml) 溶液に、次亜硫酸ナトリウム (1.13g) と水 (1ml) を加え、 $100^\circ C$  で1時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液に水 (100ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-アミノ-2-クロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド (236mg) を淡黄色結晶として得た。得られた5-アミノ-2-クロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド (100mg) をピリジン (5ml) に溶解し、氷冷下で無水酢酸 (82.2mg) を加えた。室温で一晩攪拌した後、水 (50ml) を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム-メタノール) にて精製することにより標題化合物 (67mg) を淡黄色結晶として得た。融点 $153-156^\circ C$

2-クロロ-5-シアノ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド・1/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりに2-クロロ-5-シアノ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 $203-204^\circ C$  (分解)

【0182】実施例114

2-クロロ-5-メチルスルホニル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに2-クロロ-5-メチルスルホニル安息香酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点 $224^\circ C$

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	50.24	3.57	9.01
実測値:	50.03	3.58	8.93

MS (EI): 310 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.31 (3H, s), 7.66 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 8.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.50 (2H, d, J=6.3 Hz), 11.09 (1H, s).

【0183】実施例115

2-メトキシ-5-スルファモイル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸 (2.3

元素分析値: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	50.81	4.26	13.67
実測値:	50.75	4.27	13.65

【0184】実施例116

2,6-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2,6-ジメチル安息香酸クロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点210-211℃

元素分析値: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	74.31	6.24	12.38
実測値:	74.06	6.23	12.31

MS (EI): 226 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.26 (6H, s), 7.13 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.26 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.71 (2H, d, J=6.4 Hz), 8.47 (2H, d, J=6.4 Hz), 10.79 (1H, s).

【0185】実施例117

2,6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2,6-ジフルオロ安息香酸クロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点>250℃

元素分析値: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	61.54	3.44	11.96
実測値:	61.46	3.57	11.93

MS (EI): 234 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.29 (2

g)のベンゼン(100ml)懸濁液に、トリエチルアミン(1.6ml)、DMF(150ml)、クロロ炭酸エチル(1.1g)を加え、室温下3時間攪拌した。室温で4-アミノピリジン(1g)を加え、更に4時間攪拌した。反応終了確認後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製することにより、標題化合物(0.1g)を得た。融点324-326℃(分解)

H, t, J=7.8 Hz), 7.58-7.68 (3H, m), 8.51 (2H, d, J=6.4 Hz), 11.20 (1H, s).

【0186】実施例118

2-クロロ-6-フルオロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-クロロ-6-フルオロ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点228-230℃

元素分析値: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.50	3.22	11.18
実測値:	57.52	3.37	11.06

MS (EI): 250, 252 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.42 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.65 (2H, t, J=6.3 Hz), 8.51 (2H, d, J=6.3 Hz), 11.21 (1H, s).

【0187】実施例119

2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2-フルオロ-6-トリフルオロメチル安息香酸クロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点193-195℃



元素分析値:  $C_{13}H_8F_4N_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.94	2.84	9.86
実測値:	54.91	2.89	9.85

MS (EI): 284 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.63 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.75-7.85 (3H, m), 8.52 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 11.24 (1H, s).

【0188】実施例120

2, 6-ジクロロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2, 6-ジクロロ安息香酸クロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点>280°C (分解)

元素分析値:  $C_{12}H_8Cl_2N_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	53.96	3.02	10.49
実測値:	53.75	3.15	10.44

MS (EI): 268, 266 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.50-7.70 (5H, m), 8.51 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 11.17 (1H, s).

【0189】実施例121

元素分析値:  $C_{12}H_7N_2OF_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	69.99	5.03	11.66
実測値:	69.87	5.15	11.52

MS (EI): 252 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.67 (2H, d,  $J=1.5$ , 4.9 Hz), 8.51 (2H, dd,  $J=1.4$ , 4.9 Hz), 10.92 (1H, s).

【0191】実施例123

2, 6-ジフルオロル-3-メチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2, 6-ジフルオロ-3-メチル安息香酸クロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点200-201°C

元素分析値:  $C_{11}H_8F_2N_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	62.90	4.06	11.29
実測値:	62.77	4.18	11.16

MS (EI): 248 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (3

2, 6-ジメトキシ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2, 6-ジメトキシ安息香酸クロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点213-215°C

元素分析値:  $C_{14}H_{14}N_2O_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	65.11	5.46	10.85
実測値:	65.03	5.48	10.75

MS (EI): 258 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.75 (6H, s), 6.74 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 8.42 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 10.60 (1H, s).

【0190】実施例122

2, 3, 4-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに2, 3, 4-トリフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点149-151°C

H, s), 7.18 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=7.8$  Hz,  $J=15.6$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 8.51 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 11.17 (1H, s).

【0192】実施例124

2, 3, 6-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2, 3, 6-トリフルオロ安息香酸クロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。融点>240°C (分解)

元素分析値:  $C_{11}H_5F_3N_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.15	2.80	11.11
実測値:	57.20	2.98	11.07

MS (EI): 252 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.34 (1H, br t,  $J=6.0$  Hz), 7.60-7.75

(3H, m), 8.52 (2H, d, J=5.9 Hz), 11.28 (1H, s).

【0193】実施例125

3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに3-クロロ-2, 6-ジフルオロ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 >240℃ (分解)

元素分析値: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	53.65	2.63	10.48
実測値:	53.64	2.84	10.37

MS (EI): 268, 270 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.38 (1H, t, J=9.2 Hz), 7.63 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.80-7.90 (1H, m), 8.52 (2H, d, J=5.8 Hz), 11.27 (1H, s).

【0194】実施例126

2, 6-ジフルオロ-3-ニトロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2, 6-ジフルオロ-3-ニトロ安息香酸クロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして製造した。MS (EI): 279 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.50-7.70 (4H, m), 8.50-8.55 (2H, m), 11.38 (1H, s).

【0195】実施例127

2-クロロ-6-フルオロ-5-メチル-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド

ベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロ-6-フルオロ-5-メチル安息香酸クロリドを使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例1と同様にして

元素分析値: C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OF<sub>3</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.15	2.80	11.11
実測値:	57.10	3.05	11.13

MS (EI): 252 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.67 (2H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 7.76-7.83 (1H, m), 7.88-7.94 (1H, m), 8.50 (2H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 10.87 (1H, s).

【0198】実施例130

2, 6-ジフルオロ-4-メチル-N-(ピリジン-4

製造した。融点178-179℃

元素分析値: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClFN<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	58.99	3.81	10.58
実測値:	58.91	3.77	10.55

MS (EI): 264, 266 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.46 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=4.9 Hz), 8.50 (2H, d, J=4.9 Hz), 11.15 (1H, s).

【0196】実施例128

2-クロロ-3, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2-クロロ-3, 6-ジフルオロ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 203-205℃

元素分析値: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	53.65	2.63	10.48
実測値:	53.65	2.71	10.39

MS (EI): 268, 270 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.45-7.55 (1H, m), 7.60-7.75 (3H, m), 8.53 (2H, d, J=4.8 Hz), 11.29 (1H, s).

【0197】実施例129

2, 4, 5-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに2, 4, 5-トリフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点182-184℃

ーイル) ベンズアミド

実施例132で得られた4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド (200 mg) のHMPA (2 ml) 溶液に、ベンジルビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド (48.4 mg) およびテトラメチルスズ (137 mg) を加え、65℃で10時間攪拌した。反応終了確認後、水 (50 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液

を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物 (63 mg) を得た。融点 234-236℃

元素分析値:  $C_{13}H_{10}N_2OF_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	62.90	4.06	11.29
実測値:	62.65	4.13	11.17

MS (EI): 248 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.39 (3H, s), 7.13 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 8.50 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 11.11 (1H, s).

2, 4, 6-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに2, 4, 6-トリフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点 204-206℃

#### 【0199】実施例131

元素分析値:  $C_{12}H_7N_2OF_3$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	57.15	2.80	11.11
実測値:	57.20	3.05	10.99

MS (EI): 252 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.43 (2H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.63 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 8.52 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 11.19 (1H, s).

4-ブromo-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに4-ブromo-2, 6-ジフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点 236-238℃

#### 【0200】実施例132

元素分析値:  $C_{12}H_7N_2OBrF_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	46.03	2.25	8.95
実測値:	46.04	2.47	8.78

MS (EI): 312, 314 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.63 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.52 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 11.22 (1H, s).

ル) ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに3, 4, 5-トリフルオロ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ [3, 4-b] ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。

#### 【0201】実施例133

4-シアノ-2, 6-ジフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに4-シアノ-2, 6-ジフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点 214-216℃

MS (EI): 259 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.64 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.53 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 11.35 (1H, s).

MS (EI): 252 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.74 (2H, dd,  $J=1.7$ , 4.7 Hz), 7.92-7.98 (2H, m), 8.50 (2H, dd,  $J=1.5$ , 4.9 Hz), 10.67 (1H, s).

#### 【0203】実施例135

2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-N-(ピリジン-4-イル) ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2, 3, 5, 6-テトラフルオロ安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ [3, 4-b] ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点 190-192℃

#### 【0202】実施例134

3, 4, 5-トリフルオロ-N-(ピリジン-4-イル)

元素分析値:  $C_{12}H_6N_2OF_4$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	53.34	2.24	10.37
実測値:	53.16	2.47	10.29

MS (EI): 270 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.62 (2

H, dd,  $J=1.5$ , 4.9 Hz), 8.14 (1H, m), 8.53 (2H, dd,  $J=1.7$ ,

4.6 Hz), 11.37 (1H, s).

【0204】実施例136

2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-メチル-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチル安息香酸の代わりに2, 3, 5, 6-テトラ

元素分析値:  $C_{13}H_8N_2OF_4$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	54.94	2.84	9.86
実測値:	54.76	3.00	9.75

MS (EI): 284 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.32 (3H, s), 7.62 (2H, d,  $J=5.7$  Hz), 8.52 (2H, d,  $J=5.1$  Hz), 11.31 (1H, s).

【0205】実施例137

元素分析値:  $C_{12}H_5N_2OF_5$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	50.01	1.75	9.72
実測値:	50.03	2.14	9.43

MS (EI): 288 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.62 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 8.54 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 11.39 (1H, brs).

【0206】実施例138

6-メトキシカルボニル-N-(ピリジン-4-イル)

元素分析値:  $C_{13}H_{11}N_3O_3 \cdot 1/10H_2O$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	60.70	4.31	16.33
実測値:	60.27	4.36	16.22

MS (EI): 257 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.93 (3H, s), 7.77 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.48-8.53 (3H, m), 9.20 (1H, s), 10.94 (1H, s).

【0207】実施例139

6-アセチル-N-(ピリジン-4-イル)ニコチンアミド

実施例138で得られた6-メトキシカルボニル-N-(ピリジン-4-イル)ニコチンアミド・1/10水和物 (4g) のメタノール (90ml) 溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で8時間撹拌した。反応終了確認後、10%硫酸水素カリウム水溶液 (300ml) を加え、溶媒 (100ml) を減圧留去した。生じた析出物をろ取し、6-カルボキシー-N-(ピリジン

元素分析値:  $C_{13}H_{11}N_3O_2$  として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	64.72	4.60	17.42
実測値:	64.50	4.78	17.33

MS (EI): 241 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400

フルオロ-4-メチル安息香酸を使用し、4-アミノピラゾロ [3, 4-b] ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。融点192-194℃

2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ-N-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ安息香酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。

ニコチンアミド・1/10水和物

2-メチル安息香酸の代わりにイソシンコメロン酸-2-メチルエステルを使用し、4-アミノピラゾロ [3, 4-b] ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造した。

-4-イル)ニコチンアミド (3.26g) を白色結晶として得た。2-メチルチオ安息香酸の代わりに、得られた6-カルボキシー-N-(ピリジン-4-イル)ニコチンアミドを使用したこと以外は、実施例99と同様にして6-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)-N-(ピリジン-4-イル)ニコチンアミド (584mg) を製造した。得られた6-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)-N-(ピリジン-4-イル)ニコチンアミド (562mg) のTHF (40ml) 溶液に、1.4Mメチルマグネシウムブロミドトルエン溶液 (4.2ml) を加え、9時間加熱還流した。反応終了確認後、10%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をメタノールヘキサンより再結晶することにより、標題化合物 (263mg) を得た。

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.70 (3

H, s), 7.77 (2H, d, J=6.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.48 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 8.51 (2H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 9.20 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.93 (1H, s).

#### 【0208】実施例140

##### 5-アセチル-N-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

2-メチル安息香酸の代わりにイソシンコメロン酸-5-メチルエステルを使用し、4-アミノピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして製造し、5-メトキシカルボニル-N-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミドを得た。6-メトキシカルボニル-N-(ピリジン-4-イル)ニコチンアミド・1/10水和物の代わりに、得られた5-メトキシカルボニル-N-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミドを使用したこと以外は、実施例139と同様にして製造し、標題化合物を得た。

MS (EI): 241 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.71 (3H, s), 7.96 (2H, d, J=5.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.51 (2H, d, J=6.3 Hz), 8.56 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.21 (1H, s), 11.16 (1H, s).

#### 【0209】実施例141

元素分析値: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	65.34	4.98	13.85
実測値:	65.32	5.18	13.69

MS (EI): 202 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.43 (3H, s), 7.01 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.67 (2H, d, J=5.4 Hz), 8.38 (2H, d, J=5.4 Hz), 9.95 (1H, brs). IR (KBr): 3065, 1682, 1597, 1510 cm<sup>-1</sup>.

元素分析値: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	66.65	5.59	12.96
実測値:	66.60	5.74	12.89

MS (EI): 216 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.49 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=6.3 Hz), 8.41 (2H, d, J=6.3 Hz), 9.89 (1H, brs). IR (KBr): 3067, 1674, 1591, 1518 cm<sup>-1</sup>.

##### 6-(1-アミノエチル)-N-(ピリジン-4-イル)ニコチンアミド・2塩酸塩

実施例139で得られた6-アセチル-N-(ピリジン-4-イル)ニコチンアミド (350 mg) と酢酸アンモニウム (447 mg) のエタノール (35 ml)、THF (25 ml) 混合溶液に、氷冷下シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (100 ml) のエタノール (15 ml) 溶液を加えた。反応液を酢酸を用いてpH7にした後、室温で12時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した後、クロロホルム (2 ml) に溶解させ4規定塩酸にて処理することにより、標題化合物 (14 mg) を得た。

MS (EI): 242 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.31 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.26 (2H, brs), 4.08 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.78 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=1.8, 8.1 Hz), 8.49-8.50 (2H, m), 9.01 (1H, s), 10.71 (1H, s).

#### 【0210】実施例142

##### 2-メチル-N-(ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに2-メチル-3-フランカルボン酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点150-153℃

#### 【0211】実施例143

##### 2,5-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル)-3-フランカルボキサミド

2-メチルチオ安息香酸の代わりに2,5-ジメチル-3-フランカルボン酸を使用したこと以外は、実施例99と同様にして製造した。融点145-146℃

#### 【0212】実施例144

##### N-(ピリジン-4-イル)-6-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド・2塩酸塩

エチル 2-アミノ-6-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシレート (5.0 g) の4 M塩酸-ジオキサン (7

5 ml) 溶液に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (1.1 g) の水溶液 (11 ml) を滴下し、同温で30分攪拌した。これに酢酸銅 (II) (73.3 mg) のエタノール溶液 (11 ml) を加え、65℃で1時間攪拌した。反応終了確認後、炭酸ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製することでエチル 6-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート (2.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.62 (2H, s), 3.70 (2H, s), 4.27 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 7.26-7.37 (5H, m), 7.91 (1H, s)。

【0213】上記で得られたエチル 6-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート (1.97 g) のエタノール (30 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (0.52 g) の水溶液 (15 ml) を加え、室温で3時間、50℃で1時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水にあけ、エーテルにて洗浄した。水層に1 N塩酸水溶液を加え中和し、クロロホルム-メタノール (10:1) にて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去して6-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボン酸 (1.79 g) を得た。融点65-68℃

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.67 (2H, s), 3.74 (2H, s), 7.26-7.37 (5H, m), 8.01 (1H, s)。

上記で得られた6-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボン酸 (0.79 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に塩化チオニル (1 ml) を加え、室温で30分攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物のジクロロメタン (10 ml) 懸濁液を4-アミノピリジン (0.41 g)、トリエチルアミン (0.8 ml) のジクロロメタン (20 ml)、アセトニトリル (5 ml) 混合溶液中に加え、室温で2時間攪拌した。反応終了確認後、反応液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20:1) にて精製することにより油状物質 (0.65 g) を得た。得られた油状物質 (0.2 g) を26%

塩酸-エタノールで塩酸塩にすることで、標題化合物 (170 mg) を得た。融点230-240℃ (分解) MS (EI): 349 ( $M^+$ )。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20-3.50 (4H, m), 4.38-4.45 (4H, m), 7.47-7.49 (3H, m), 7.63 (2H, m), 8.30 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 8.70 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 8.76 (1H, s), 11.55 (1H, s)。

#### 【0214】実施例145

N-(ピリジン-4-イル)-5-(1-アミノエチル)-2-チオフェンカルボキサミド・2臭化水素酸塩 ジイソプロピルアミン (10 ml) のTHF (240 ml) 溶液に、-78℃でn-ブチルリチウムヘキサン溶液 (40 ml) を加え、氷冷下1時間攪拌した。-78℃で、メチル 2-チオフェンカルボキシレート (8.4 g) のTHF (30 ml) 溶液を加え、30分攪拌した後、DMF (5.5 ml) のTHF (30 ml) 溶液を加え、更に3時間攪拌した。反応終了確認後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) にて精製することにより、メチル 5-ホルミル-2-チオフェンカルボキシレート (2.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.92 (3H, s), 7.72 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 9.95 (1H, s)。

上記で得られたメチル 5-ホルミル-2-チオフェンカルボキシレート (2.0 g) のTHF (80 ml) 溶液に3 Mメチルマグネシウムブロミド エーテル溶液 (4.4 ml) を-20℃で加え、30分同温で攪拌した。反応終了確認後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) にて精製することによりメチル 5-(1-ヒドロキシエチル)-2-チオフェンカルボキシレート (1.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.58 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.11 (1H, brs), 3.85 (3H, s), 5.11 (1H, m), 6.94 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)。

【0215】上記で得られたメチル 5-(1-ヒドロキシエチル)-2-チオフェンカルボキシレート (1.8 g)、ジフェニルリン酸アジド (1.7 ml) のトルエン (15 ml) 溶液にDBU (2.5 ml) を氷冷下で加え2時間攪拌した後、室温で3.5時間攪拌した。

反応終了確認後、5%塩酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）にて精製することでメチル 5-（1-アジドエチル）-2-チオフェンカルボキシレート（1.8g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.61 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 4.79 (1H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

上記で得られたメチル 5-（1-アジドエチル）-2-チオフェンカルボキシレート（2.0g）、10%パラジウム炭素（200mg）のメタノール（20ml）溶液に対し5時間水素添加した。反応終了確認後、パラジウム炭素をセライト濾過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール＝9：1）にて精製することでメチル 5-（1-アミノエチル）-2-チオフェンカルボキシレート（0.5g）を得た。得られたメチル 5-（1-アミノエチル）-2-チオフェンカルボキシレート（0.5g）の2N塩酸水溶液（20ml）を3時間加熱還流した。反応終了確認後、反応液を減圧下濃縮し、水酸化ナトリウム（250mg）水溶液（20ml）、ベンジルオキシカルボニルクロリド（0.43ml）を氷冷下に加え、同温で3時間撹拌した。反応終了確認後、反応液をジエチルエーテルで洗浄し、10%塩酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去して5-〔1-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル〕-2-チオフェンカルボン酸（0.48g）を得た。

【0216】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.58 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.07-5.16 (3H, m), 7.34-7.50 (7H, m), 7.71 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ).

上記で得られた5-〔1-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル〕-2-チオフェンカルボン酸（0.45g）、DMF（1ml）のジクロロメタン（10ml）溶液に塩化チオニル（0.2ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応終了確認後、反応溶液を減圧下濃縮した。得られた残留物のジクロロメタン（5ml）溶液を、4-アミノピリジン（0.2g）のジクロロメタン（10ml）溶液に氷冷下に加え、室温下1時間撹拌した。反応終了確認後、反応溶液を水にあげ、ジクロロメタンにて抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホ

ルム：メタノール＝9：1）にて精製することでN-（ピリジン-4-イル）-5-〔1-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル〕-2-チオフェンカルボキサミド（0.36g）を得た。融点125-127℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.57 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.06-5.28 (4H, m), 6.91 (1H, m), 7.30-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.99-8.07 (1H, m), 8.49 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

【0217】上記で得られたN-（ピリジン-4-イル）-5-〔1-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル〕-2-チオフェンカルボキサミド（280mg）の25%臭化水素-酢酸溶液（5ml）を室温下、1.5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下濃縮し、エーテルを加え、析出した結晶を濾取することで標題化合物（225mg）を得た。融点240-250℃（分解）

元素分析値:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS} \cdot 2\text{HBr}$ として  
C (%) H (%) N (%)

計算値: 35.23 3.70 10.27

実測値: 35.54 3.95 10.31

MS (EI): 247 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.61 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.84 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, m), 8.29 (2H, m), 8.47 (2H, m), 8.76 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 11.50 (1H, s).

#### 【0218】実施例146

N-（ピリジン-4-イル）-8-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド・2塩酸塩

既存の方法にて得られる8-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステルのTHF溶液にトリエチルアミンを加え、氷冷下、ベンジルオキシカルボニルクロリドを滴下し、終夜撹拌した。反応終了確認後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステルを得た。8-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルエステルは実施例105と同様の反応操作を行なうことにより8-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸を得た。2-メチル安息香酸の代わりに、得られた8-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-5, 6, 7, 8-テトラヒ

ドロナフタレン-2-カルボン酸を使用し、4-アミノピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに4-アミノピリジンを使用したこと以外は、実施例2と同様にして8-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(ピリジン-4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミドを製造した。得られた8-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-N-(ピリジン-4-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミドのメタノール溶液に10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、40℃、常圧で3時間攪拌した。反応終了確認後、セライト濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩酸メタノール溶液で処理することで、標題化合物を得た。融点270℃(分解)

#### 【0219】実施例147

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-N-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド・2塩酸塩  
N-アセチル-3-ブロモフェネチルアミン(2.0g)、五酸化二りん(15g)、セライト(3.5g)のトルエン(80ml)、1, 3, 5-トリメチルベンゼン(40ml)懸濁液を還流下2時間攪拌した。反応終了確認後、セライトを濾去し、溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより3, 4-ジヒドロ-6-ブロモ-1-メチルイソキノリン(0.4g)を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.37 (3H, t,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 2.69 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.65-3.70 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=2.0$ , 8.1Hz).

【0220】上記で得られた3, 4-ジヒドロ-6-ブロモ-1-メチルイソキノリン(1.5g)のエタノール(30ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.5g)を加え、室温下1時間攪拌した。反応終了確認後、1規定塩酸を加え、減圧下濃縮した。残留物に水(50ml)を加え、pHが10-11となるまで4規定水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ブロモ-1-メチルイソキノリン(1.5g)を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.65-2.75 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (2H, m).

上記で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ブロモ-1-メチルイソキノリン(1.5g)、ジイソプロピルエチルアミン(1.3g)のジクロロメタン(30ml)溶液に( $\text{Boc}$ )<sub>2</sub>O(2.2g)、ジメチルアミノピリジン(80mg)を加え、室温下2時間攪拌した。反応終了確認後、クロロホルムで抽出し、抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-6-ブロモ-1-メチルイソキノリン(1.5g)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.49 (9H, s), 2.65-2.75 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.95-4.20 (1H, m), 5.00-5.25 (1H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (2H, m).

【0221】上記で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-6-ブロモ-1-メチルイソキノリン(1.4g)の無水THF(20ml)溶液に、-78℃で1.6規定  $n$ -ブチルリチウムヘキサン溶液(5.4ml)を滴下した。同温度にて0.5時間攪拌後、ドライアイス片を反応液に加えた。更に1時間攪拌し、反応終了確認後、飽和食塩水および酢酸エチルを加えた。3%クエン酸水溶液でpHを4~5とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-1-メチルイソキノリン-6-カルボン酸(0.62g)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.50 (9H, s), 2.75-2.95 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.05-3.40 (1H, m), 3.95-4.40 (1H, m), 5.05-5.40 (1H, m), 7.21 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.85-7.95 (2H, m).

2-メチルチオ安息香酸の代わりに、上記で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-1-メチルイソキノリン-6-カルボン酸(500mg)を使用したこと以外は、実施例99と同様にして1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-1-メチル-N-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド(400mg)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):



m): 1.45 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.51 (9H, s), 2.75-2.90 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.05-3.30 (1H, m), 4.00-4.30 (1H, m), 5.10-5.30 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.60-7.70 (4H, m), 8.00-8.20 (1H, m), 8.55 (2H, d,  $J=6.4$  Hz).

元素分析値:  $C_{16}H_{17}N_3O \cdot 2HCl$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値:	56.48	5.63	12.35
実測値:	56.41	5.62	12.31

MS (EI): 267 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.65 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 3.00-3.60 (4H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 7.54 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.36 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.76 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 9.45 (1H, brs), 9.84 (1H, brs), 1

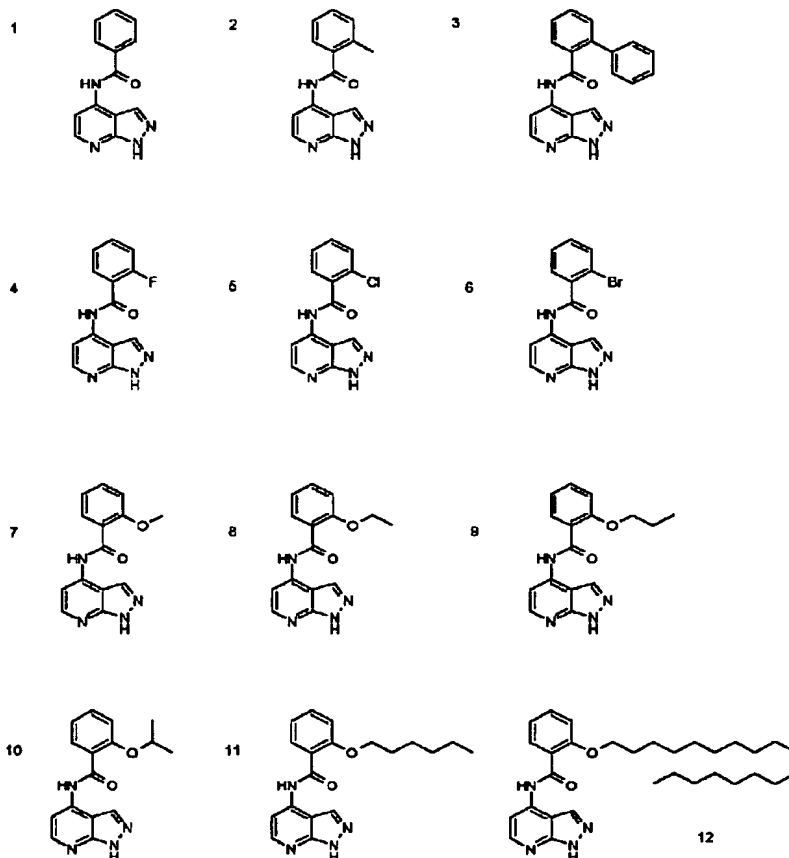
【0222】上記で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-(4-メトキシカルボニル)-1-メチル-N-(ピリジン-4-イル)イソキノリン-6-カルボキサミド (400mg) の4規定塩酸-ジオキサン溶液 (30ml) を室温下2時間撹拌した。析出物をろ取り、メタノール-水-酢酸エチルより再結晶することで、標題化合物 (180mg) を無色結晶として得た。融点  $>280^\circ C$

1.71 (1H, brs). IR (KBr): 3212, 3121, 3001, 2943, 2785, 2525, 1656, 1636, 1616, 1608, 1578, 1509  $cm^{-1}$ .

上記実施例によって得られる化合物の構造式は以下に示す通りである。

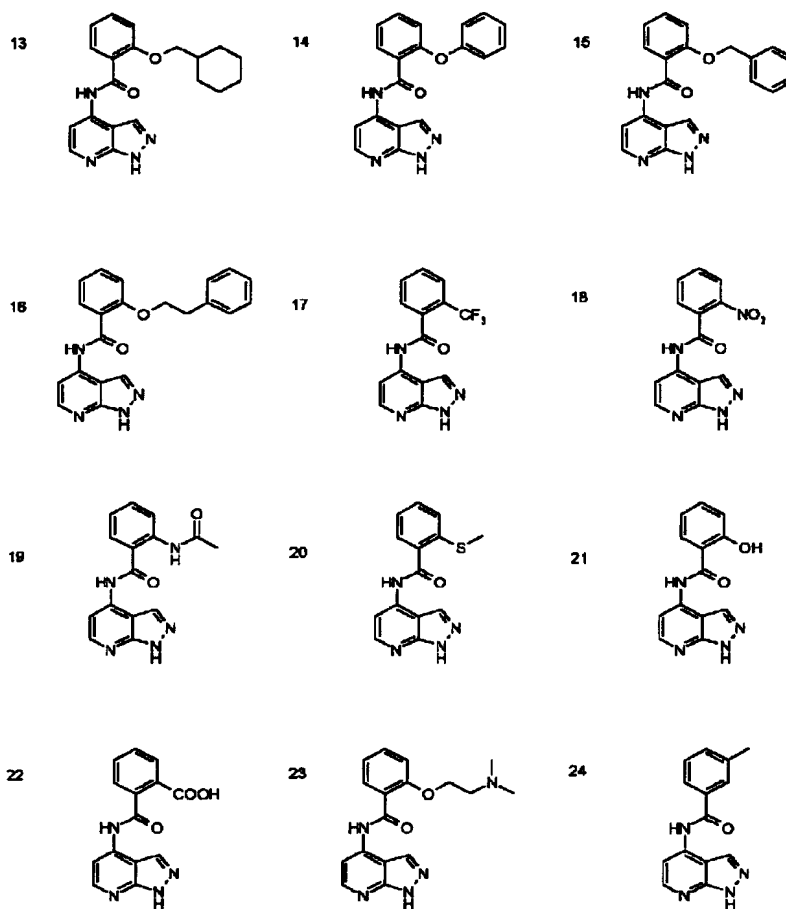
【0223】

【化12】



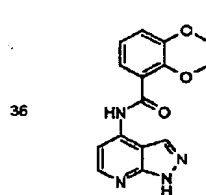
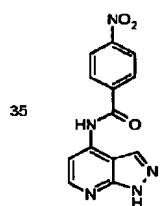
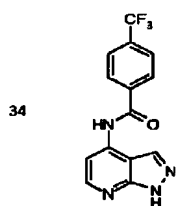
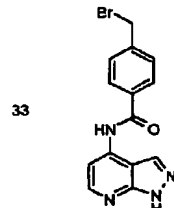
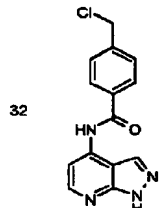
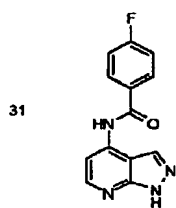
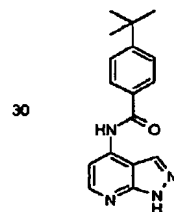
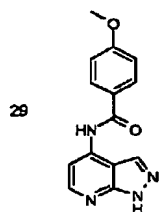
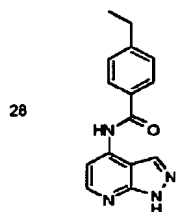
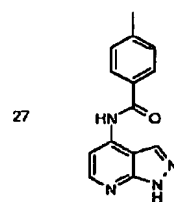
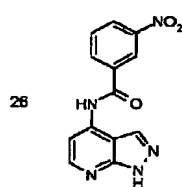
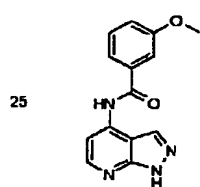
【0224】

【化13】



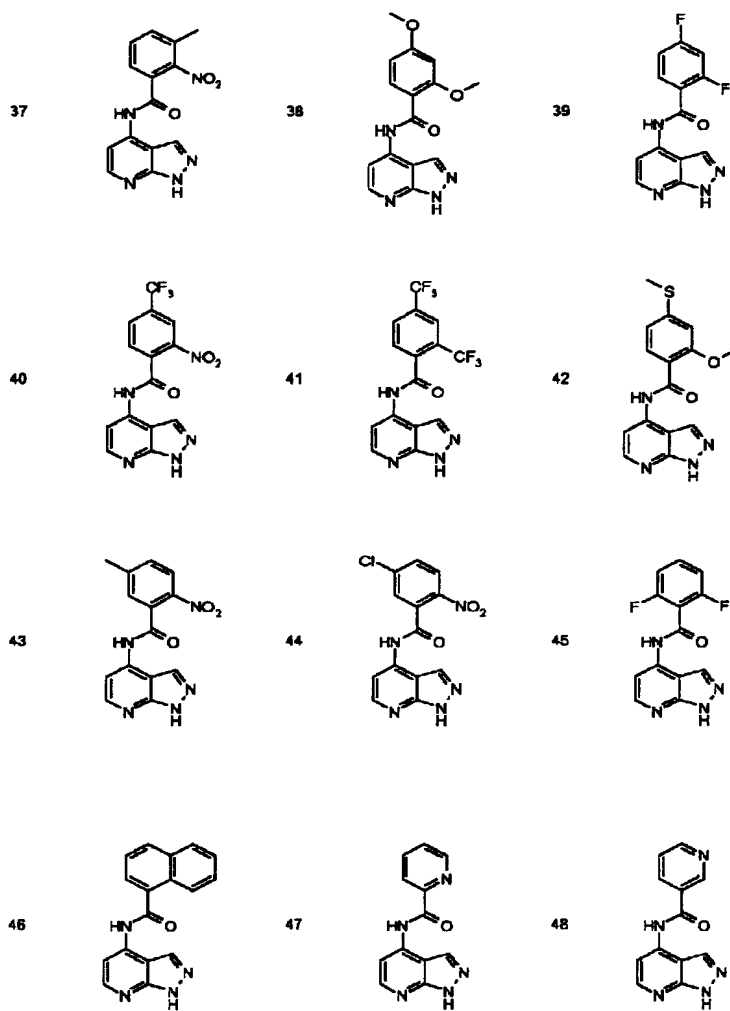
【0225】

【化14】



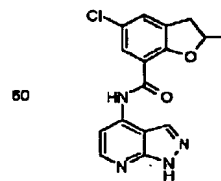
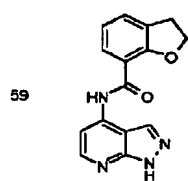
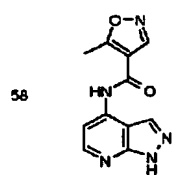
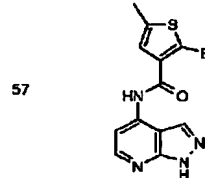
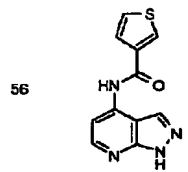
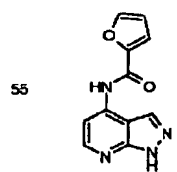
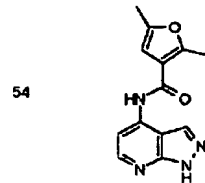
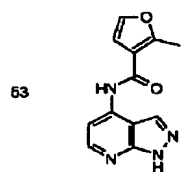
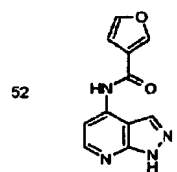
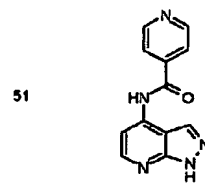
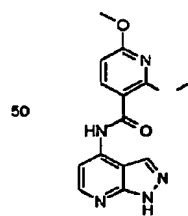
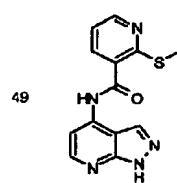
【0226】

【化15】



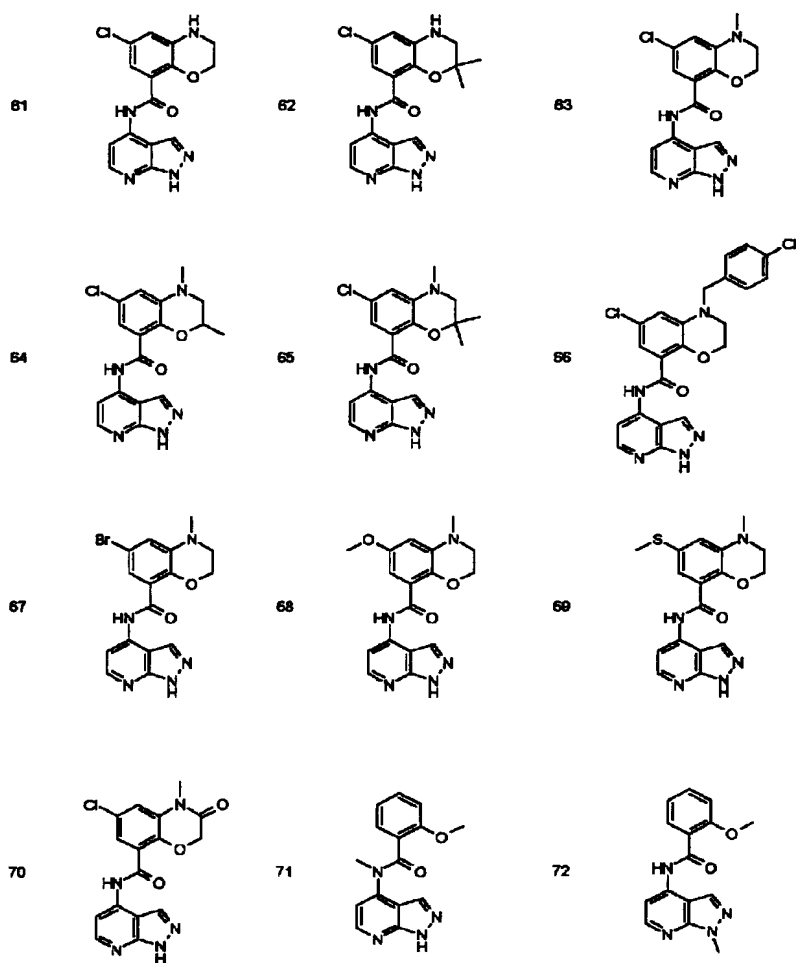
【0227】

【化16】



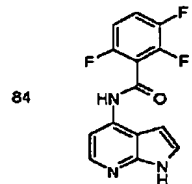
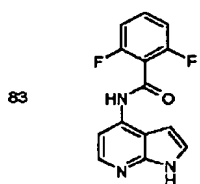
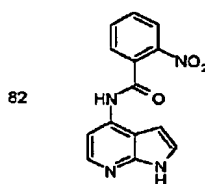
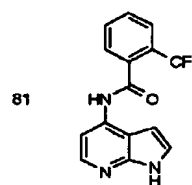
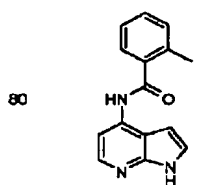
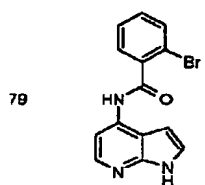
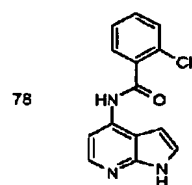
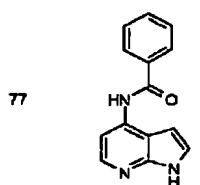
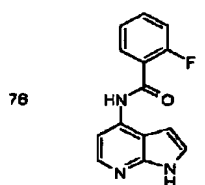
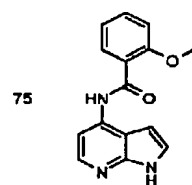
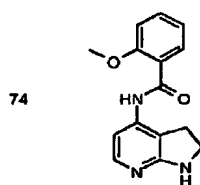
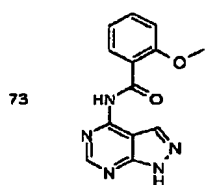
【0228】

【化17】



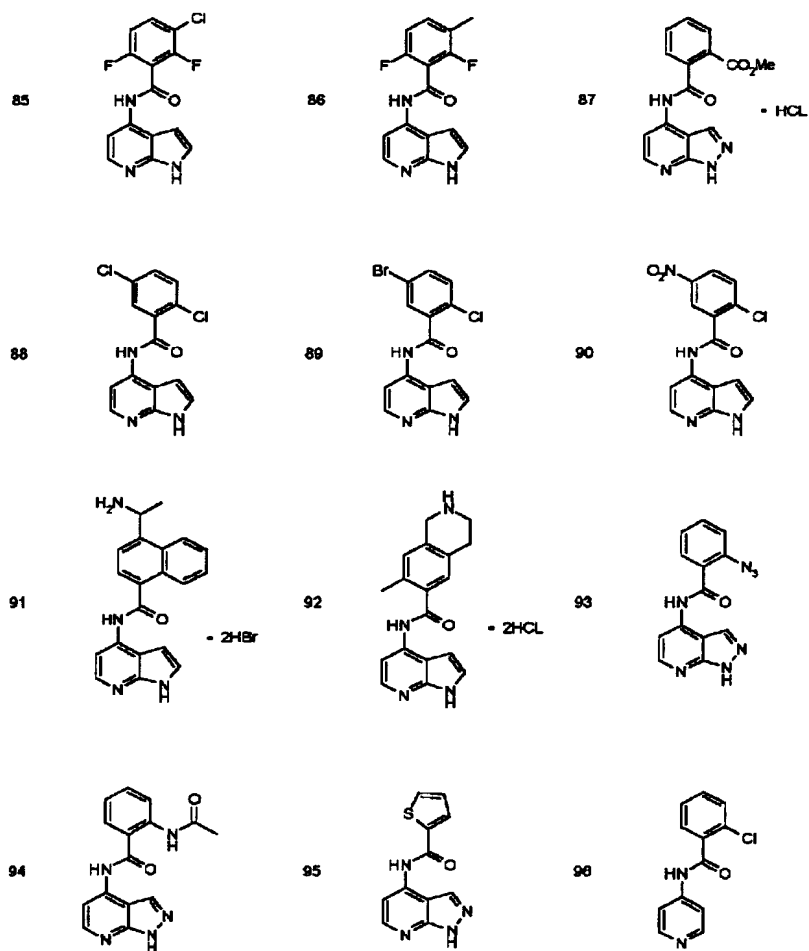
【0229】

【化18】



【0230】

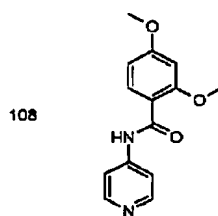
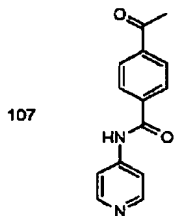
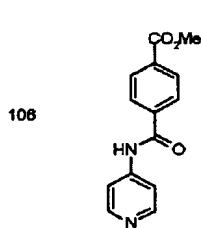
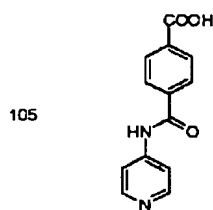
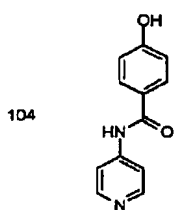
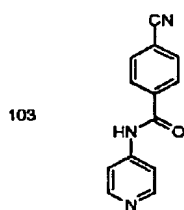
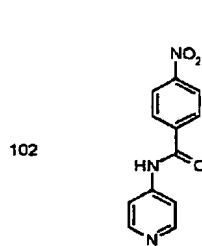
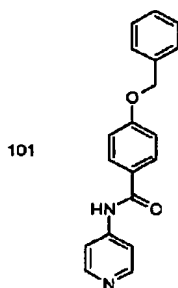
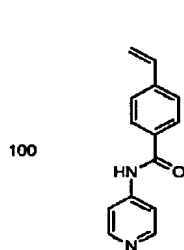
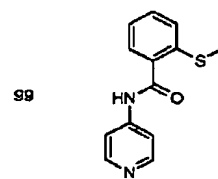
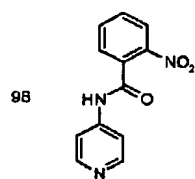
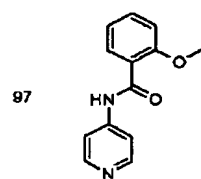
【化19】



【0231】

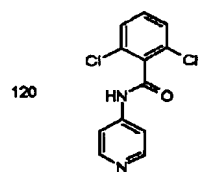
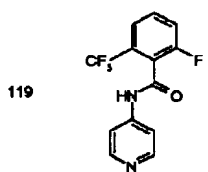
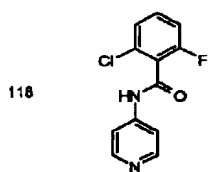
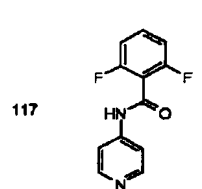
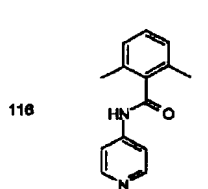
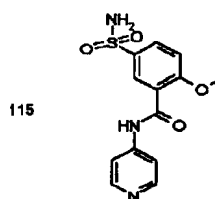
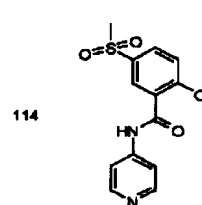
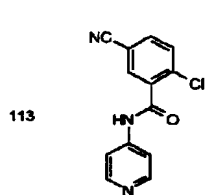
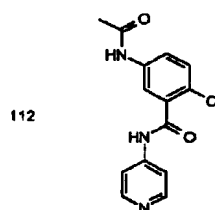
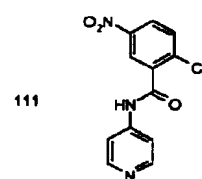
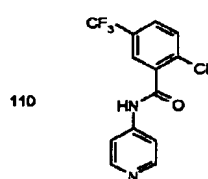
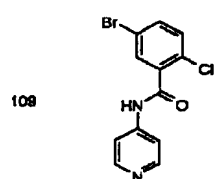
【化20】





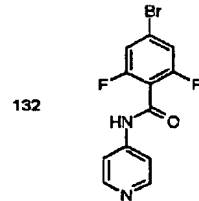
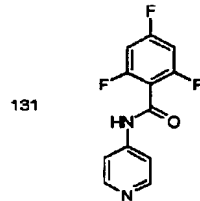
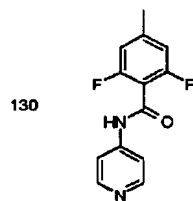
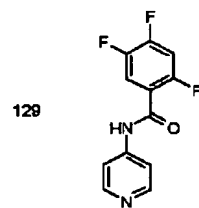
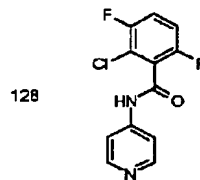
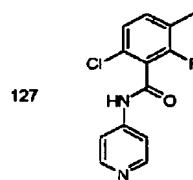
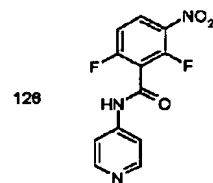
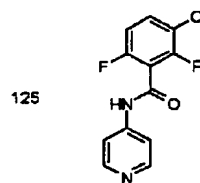
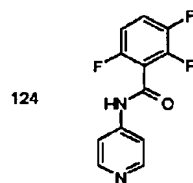
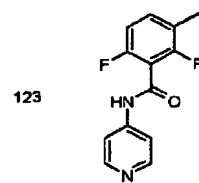
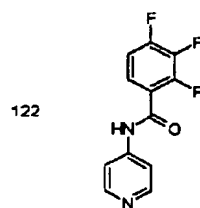
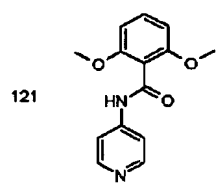
【0232】

【化21】



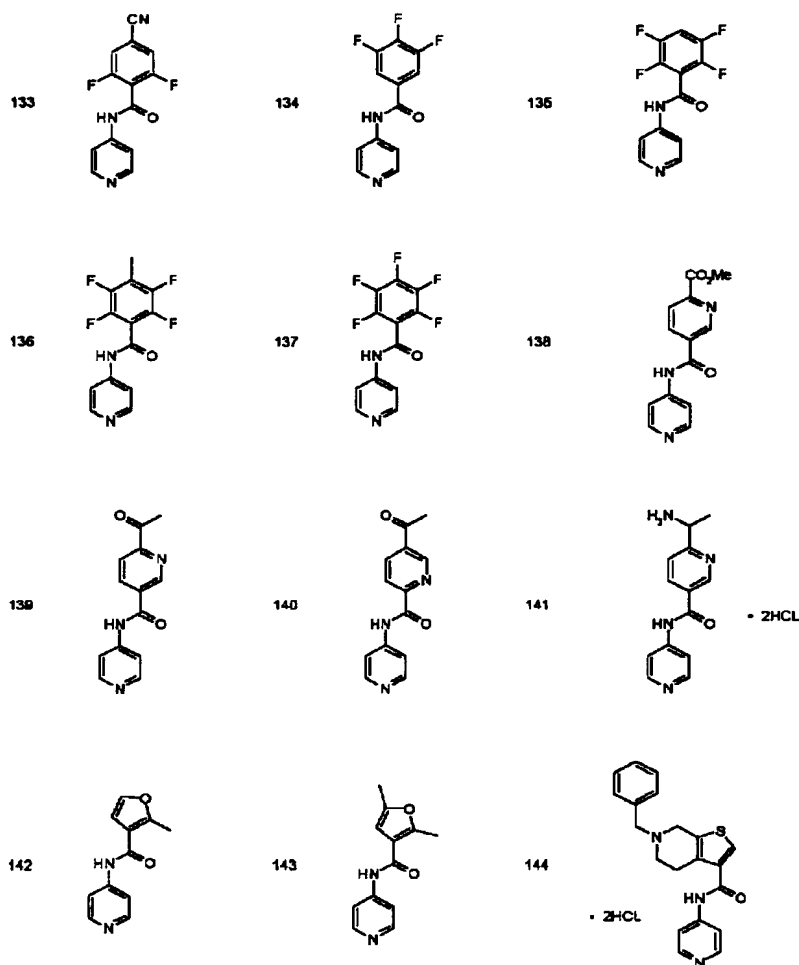
【0233】

【化22】



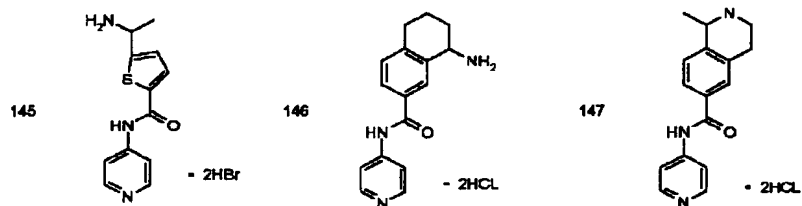
【0234】

【化23】



【0235】

【化24】



【0236】

## 製剤処方例1：錠剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	50.0mg
トウモロコシデンプン	20.0mg
結晶セルロース	29.7mg
ポリビニルピロリドンK30	5.0mg
タルク	5.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。

50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径7mmの杵を用いて、1錠120mgの錠剤を製した。

## 【0237】

## 製剤処方例2:錠剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	70.0mg
トウモロコシデンプン	35.0mg
ポリビニルピロリドンK30	2.0mg
タルク	2.7mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg

本発明化合物、乳糖およびトウモロコシデンプンを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル(4号)に充填し、120mgのカプセル剤を製した。以下、一般式(I)の化合物の薬理作用を実験例により説明する。

## 【0238】実験例1:Rhokinase阻害作用(ウシ胸部大動脈Rhokinaseの阻害作用)

Rhokinaseはウシ胸部大動脈より以下の通り部分精製した。大動脈をミンチ後、9倍量の50mMトリスヒドロキシメチルアミノメタン(Tris)(pH=7.4)、1mMジチオスレイトール、1mM EGTA、1mM EDTA、100μM p-アミジノフェニルメチルスルホニルフルオリド、5μM ME-64、5μM ロイペプチン、5μM ペプスタチンAとともにホモジナイズし、その後、遠心分離(10,000×g、30分間)により上清を得た。次に上清をヒドロキシアパタイトカラムに吸着させた。カラムは、0.2Mリン酸バッ

ファー(pH=6.8)で洗浄した。Rhokinase標品は0.4Mリン酸バッファー(pH=6.8)を用いて溶出させた。Rhokinaseのアッセイは以下の通り行なった。50mM Tris、1mM EDTA、5mM MgCl<sub>2</sub>、50μg/ml ヒストン、10μM GTPγS、100μg/ml Rhokinase、2μM [<sup>32</sup>P]ATP、上記の方法にて調整したRhokinase 3μlおよび被験化合物を含む反応液(全量50ml)を30℃、5分間反応させた。反応は25%トリクロ酢酸(TCA)溶液1mlを添加することにより終了させ、4℃、30分間静置した。その後、メンブランフィルター(HAWPタイプ、ミリポア社)で濾過し、フィルターの放射能を液体シンチレーションカウンターで計測した。被験化合物の阻害作用は被験化合物非添加(Control)の放射能との比較により次式により算出した。

## 【0239】

## 【数1】

$$\text{阻害作用(\%)} = \frac{\text{コントロール時のcpm} - \text{被験化合物存在下のcpm}}{\text{コントロール時のcpm}} \times 100$$

## 【0240】実験例2:Rhokinase阻害作用(ヒトRhokinaseの阻害作用)

ヒトRhokinaseは以下の通り調製した。Ishizakiら(T. Ishizaki et al. EMB J. 15, 1885-1893, 1996)により報告されたヒトROCK-1 cDNA配列を基に作製した以下のプライマーを用い、Human Placenta cDNA(Clontech社, Lot. 7030086)を鋳型としてPCR反応増幅反応を行った。

## プライマーNo.1:

CC GAGCTCC ATG TCG ACT GGG GAC AGT TTT GAG

Sac I

## プライマーNo.2:

TAGCGGCGGC ACT AGT TTT TCC AGA TGT ATT TTT G

Not I

【0241】増幅したDNA断片をSac IおよびNot Iで消化後、市販の昆虫細胞発現用ベクター、pBAC-1(Novagen社)のSac I/Not

I部位に挿入してヒトROCK-1全長蛋白発現ベクターを作製した。さらにROCK-1蛋白のキナーゼドメイン部分(1~477アミノ酸)のみを発現させるベクターを作製するため、全長蛋白発現ベクターをXba I/Xho Iで切断してヒトROCK-1 cDNAのC末端領域を除去し、その間に図1の枠部分を有するDNAリンカーを挿入し処理することにより、C末端に図1のHis-Tag配列を付加したヒトROCK-1キナーゼドメイン部分(1~477アミノ酸)を発現させるベクターを作製した。上記で作製したキナーゼドメイン発現ベクターを用いて、BacVector-1000 Transfection Kits(Novagen社)により、キナーゼドメイン発現用組換えバキュロウイルスを作製した。タンパクの発現はSf9細胞に対し組換えウイルスをMOI=10となるよう感染させた後、市販の培地(Sf-900II SFM+5%FBS+ペニシリン-ストレプトマイシン、GIBCO BRL)で、28℃、3日間培養した。培養終了後、遠心分離により細胞を回収し、溶菌バッファー(2

0mM Tris-Cl, pH=8.0、0.5mM DTT、0.1% Triton X-100、300mM NaCl、2mM イミダゾール、0.5mM EDTA、1mM ベンズアミジン、1 $\mu$ g/mlロイペプチン、1 $\mu$ g/mlペプスタチンA、1 $\mu$ g/mlアプロチニン、0.1mM PMSF)にてホモジナイズ後、遠心分離し上清を得た。上清からの発現タンパクの精製は、発現タンパクのC末端側に付加したHis-Tag配列を利用して、Ni-キレートアフィニティカラム(Qiagen社)を用いて行った。ヒトRhoキナーゼアッセイは以下の通り行った。反応容器としてプラスチックシンチレーターをコーティングした96穴マイクロプレート(商品名:フラッシュプレート、NEN社)を用いた。基質として用いるヒストンを固相化するためヒストンを含むリン酸緩衝塩類溶液100 $\mu$ l(ヒストンの最終濃度2.5 $\mu$ g/ml)添加し、室温で1時間放置した。プレート内の溶液を廃棄後、300 $\mu$ lの0.01%ウシ血清アルブミンを含むリン酸緩衝塩類溶液を添加し、廃棄した。これを3回繰り返した。20mM (N-モルホリノ)プロパンスルホン酸-NaOH(p

H7.2)、0.1mg/mlウシ血清アルブミン、5mMジチオスレイトール、10mM $\beta$ -グリセロリン酸、50 $\mu$ Mバナジン酸ナトリウム、10mM塩化マグネシウム、1 $\mu$ M [ $^{32}$ P] ATP、上記の方法で調製したRhoキナーゼおよび被験化合物を含む反応液(全量100 $\mu$ l)を、室温で20分間反応させた。0.7%リン酸溶液100 $\mu$ lを添加することで反応を停止後、プレート洗浄操作を3回行った。この後、液体シンチレーションカウンターを用い基質に取り込まれた放射活性を測定した。被験化合物の阻害作用(酵素阻害率)は被験化合物を未添加の場合の阻害率を0%、酵素未添加の場合の阻害率を100%として次式により算出した。また、得られた酵素阻害率の50%阻害率を挟む4ないし5点を用い、非線形回帰によりIC<sub>50</sub>値を求めた。

(計算式1)

酵素阻害率(%) = {1 - (化合物測定値 - 酵素未添加測定値) / (酵素阻害剤未添加測定値 - 酵素未添加測定値)} × 100

【0242】表1

試験化合物	Rho-kinase阻害活性 (ROCK-1) IC <sub>50</sub> (nM)
実施例45	31
実施例89	23
実施例125	48

表1の通り、一般式(I)の化合物は強いRho-kinase阻害活性を有することが判明した。

【0243】

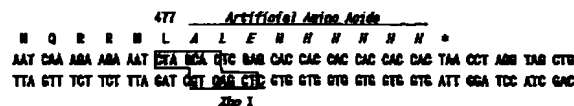
【発明の効果】薬理実験結果から、一般式(I)の化合物は優れたRhoキナーゼ阻害作用を有することが明らかであり、このことから本発明における一般式(I)の化合物、その異性体またはその医薬上許容しうる塩は、抗癌薬、癌転移抑制薬、血管新生抑制薬、抗高血圧薬、抗肺高血圧薬、抗狭心症薬、脳血管収縮抑制薬、抗喘息薬、末梢循環改善薬、早産防止薬、抗動脈硬化薬、血管狭窄抑制薬、抗炎症薬、鎮痛薬、免疫抑制薬、自己免疫異常抑制薬、抗AIDS薬、受精および受精卵の着床防

止薬、骨形成促進薬、骨吸収阻害薬、網膜症治療薬、緑内障治療薬、神経軸索再生薬、脳機能改善薬、細胞の消化管感染防止薬、各種臓器の線維化抑制薬、勃起不全治療薬および虚血再灌流障害予防・治療薬などの治療薬として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】C末端にHis-Tag配列を付加したヒトROCK-1 キナーゼドメイン部分(1~477アミノ酸)発現ベクターの一部のDNA配列および該ヒトROCK-1 キナーゼドメイン部分のC末端部分のアミノ酸配列を示す。

【図1】



## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 31/444		A 6 1 K 31/444	4 C 0 7 1
31/4725		31/4725	4 C 0 8 6
31/5025		31/5025	
31/538		31/538	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
9/00		9/00	
9/04		9/04	
9/08		9/08	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
9/12		9/12	
11/00		11/00	
11/06		11/06	
15/00	1 7 1	15/00	1 7 1
15/06		15/06	
15/10		15/10	
19/08		19/08	
25/00		25/00	
25/28		25/28	
27/02		27/02	
27/06		27/06	
29/00		29/00	
31/18		31/18	
35/00		35/00	
35/04		35/04	
37/06		37/06	
43/00	1 0 1	43/00	1 0 1
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 D 403/12		C 0 7 D 403/12	
405/12		405/12	
409/12		409/12	
471/04	1 0 4	471/04	1 0 4 Z
	1 0 6		1 0 6 C
487/04	1 4 3	487/04	1 4 3
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 A
G 0 1 N 33/50		G 0 1 N 33/50	T

Fターム(参考) 2G045 AA25 DA17 DA20 DA77 FB01  
4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01  
GG04 HH01 HH02 HH03 HH04  
4C055 AA01 BA01 CA01 DA28 DB07  
DB08 DB09 DB10 DB11 EA01  
FA01  
4C063 AA01 BB09 CC11 CC15 CC75  
CC92 DD12 EE01  
4C065 AA05 BB05 CC01 DD03 EE02  
JJ07 KK01 LL01 PP03 PP06  
PP07 PP12 PP16 QQ04  
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD13  
EE13 FF06 GG01 GG03 JJ01  
KK14 LL01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 CB05  
CB26 GA02 GA05 GA06 GA07  
GA08 GA09 MA01 MA04 MA17  
MA22 MA23 MA35 MA37 MA41  
MA43 MA52 MA55 MA58 MA60  
MA63 MA66 ZA08 ZA15 ZA33  
ZA36 ZA42 ZA45 ZA59 ZA66  
ZA81 ZA86 ZA97 ZB08 ZB11  
ZB26 ZB33 ZC41 ZC54